

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1913-1914. — N° 127

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE
DU PROFESSEUR J. TEISSIER)

RECHERCHE
DES ANTIGÈNES ET DES ANTICORPS

DANS

LE SÉRUM ET L'URINE DES TUBERCULEUX

DOSAGE DE L'ALEXINE

ESSAI SUR LA VALEUR CLINIQUE DE CES RÉACTIONS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 26 Mai 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René BIOT

Né à Mâcon (Saône-et-Loire), le 21 juillet 1889.

Chef de Laboratoire de la Clinique Médicale.



PARIS

A. POINAT, ÉDITEUR

121, BOULEVARD SAINT-MICHEL

—
Mai 1914



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546717_0041

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1913-1914. — N° 127

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE
DU PROFESSEUR J. TEISSIER)

RECHERCHE
DES ANTIGÈNES ET DES ANTICORPS

DANS

LE SÉRUM ET L'URINE DES TUBERCULEUX

DOSAGE DE L'ALEXINE

ESSAI SUR LA VALEUR CLINIQUE DE CES RÉACTIONS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 26 Mai 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René BIOT

Né à Mâcon (Saône-et-Loire), le 21 juillet 1889.

Chef de Laboratoire de la Clinique Médicale.



PARIS

A. POINAT, ÉDITEUR

121, BOULEVARD SAINT-MICHEL

—
Mai 1914

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVÉAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LEPINE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
	ROQUE
	BARD
Cliniques chirurgicales.	TIXIER
	BÉRARD
Clinique obstétricale et Accouchements	FABRE
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS
Clinique des maladies nerveuses et mentales	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants	WEILL
Clinique des maladies des femmes	POLLOSSON (A.)
Physique médicale	CLUZET
Chimie médicale et pharmaceutique	MOREL
Chimie organique et Toxicologie	HUGOUNENQ
Matière médicale et Botanique	MOREAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	TESTUT
Anatomie générale et Histologie	RENAUT
Physiologie.	MORAT
Pathologie interne.	COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales	LESIEUR
Anatomie pathologique.	PAVIOT
Médecine opératoire	POLLOSSON (M.)
Médecine expérimentale et comparée	COURMONT (P.)
Médecine légale.	ETIENNE MARTIN
Hygiène :	COURMONT (J.)
Thérapeutique	PIC
Pharmacologie	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS
Pathologie externe.	VALLAS
Maladies des voies urinaires	ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	LATARJET,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	MOURIQUAND,	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LATARJET	MOURIQUAND	FROMENT
COMMANDEUR	BRETIN	ARLOING (F.)	THÉVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE	GUILLEMARD	PIERY
LAROYENNE	THEVENOT (Léon)	POLICARD	COTTE
VORON	TAVERNIER	GARIN	DURGOUX
NOGIER	CADE	SAVY	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. TEISSIER, *Président*; PAUL COURMONT, *Assesseur*;
MM. CADE, et ARLOING, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

Marcel BIOT

Mort Interne des Hôpitaux de Lyon,
Premier donateur de la Bibliothèque de l'Internat.

A MON PÈRE

Le Docteur C. BIOT

A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES PARENTS ET AMIS

A mon Maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOSEPH TEISSIER

Associé National de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. ARLOING

A MONSIEUR JOSEPH GILLET

A mes Maîtres de l'Étranger

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BORDET

Directeur de l'Institut Pasteur du Brabant,
Professeur à l'Université de Bruxelles.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ED. MARAGLIANO

Sénateur du Royaume d'Italie,
Professeur de Clinique Médicale, à Gènes.

SIR ALMROTH E. WRIGHT

Directeur du Département for Therapeutic Immunisation
au S' Mary's Hospital de Londres.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX

A mon Ami

LE DOCTEUR G. RICHARD

DU MÊME AUTEUR

Influence du glucose sur la vitalité du « *Trypanosoma lewisi* »
in vitro (en collaboration avec G. Biot et G. Richard) (*Société
de Biologie*, 4 novembre 1911).

De la possibilité d'inoculer le « *Trypanosoma lewisi* » à d'autres
animaux que le rat (en collaboration avec G. Richard)
(*Société de Pathologie exotique*, 11 décembre 1912).

Sur la coloration des granulations du bacille de Koch (en colla-
boration avec F. Arloing) (*Société d'Etudes scientifiques de
la tuberculose*, juin 1913).

Notes relatives à un voyage d'études en Belgique et en Italie
(*Bulletin des Amis de l'Université de Lyon*, fasc. IV,
1913).

Coloration du bacille de Koch par le Ziehl-formol; méthode de
C. Biot (en collaboration avec F. Arloing) (*Société médi-
cale des Hôpitaux de Lyon*, 2 décembre 1913, et *Lyon
Médical*, 14 décembre 1913).

Les techniques bactériologiques, biologiques et vaccinothéra-
piques de Wright (en collaboration avec F. Arloing) (*Bul-
letin Médical*, 6 décembre 1913).

Modifications des techniques utilisées pour l'étude des propriétés
humorales des tuberculeux (*Journal de Physiologie et de
Pathologie générales*, janvier 1914).

Modifications de la technique de la réaction de fixation dans la tuberculose (*Société de Biologie*, 7 mars 1914).

Anticorps et antigènes divers du sérum des tuberculeux; intérêt de leur recherche (en collaboration avec F. Arloing) (*Société de Biologie*, 7 mars 1914).

Recherche des anticorps et des antigènes dans l'urine des tuberculeux par la méthode de fixation du complément (en collaboration avec F. Arloing) (*Société de Biologie*, 21 mars 1914).

RECHERCHE DES ANTIGÈNES ET DES ANTICORPS

DANS

LE SERUM ET L'URINE DES TUBERCULEUX

DOSAGE DE L'ALEXINE

ESSAI SUR LA VALEUR CLINIQUE DE CES RÉACTIONS

AVANT-PROPOS

Parmi les nombreuses maladies auxquelles peut s'appliquer la réaction de fixation du complément de BORDET et GENGOU, une place à part est réservée à la tuberculose. L'intérêt qui s'attache à cette étude et la complexité que présente cette question suffisent à expliquer la quantité considérable de travaux qui ont été faits sur les anticorps tuberculeux.

Malheureusement, l'impression générale que l'on retire de la lecture de ces publications est très complexe, presque confuse même : les avis des auteurs différent souvent, parfois sont diamétralement opposés ; et l'on ne sait guère que conclure au milieu de ces divergences.

Pour mettre au point une question si controversée, de longues années de travail seraient nécessaires et tel n'était pas le but que nous avons poursuivi. Mais deux ans de recherches patientes nous ont permis d'envisager les réactions humérales des tuberculeux sous un jour un peu nouveau, non seulement au point de vue technique, mais aussi à propos de l'interprétation clinique des résultats obtenus.

C'est à l'exposé de ces procédés pratiques et à la discussion de leurs applications qu'est consacré ce travail.

Nous avons poursuivi nos recherches dans le laboratoire et la clinique médicale du professeur J. TEISSIER, qui nous a fait le grand honneur de nous choisir comme chef de son laboratoire. Nous sommes heureux d'avoir ici l'occasion de remercier notre maître de l'affectueuse bienveillance qu'il ne cesse de nous témoigner; et nous sommes fiers de publier ces pages où se reflètent les principes les plus essentiels de son enseignement et où sont exposées quelques-unes de ses idées sur l'immunisation antituberculeuse.

Pour faciliter notre tâche, le professeur TEISSIER voulut bien nous attribuer les bourses de voyage offertes en 1912 à la clinique de l'Hôtel-Dieu par M. Joseph GILLET. Notre respectueuse reconnaissance est assurée à l'éminent industriel lyonnais, dont la générosité nous a permis d'apprendre la réaction de fixation du complément, auprès du professeur BORDET lui-même, à Bruxelles; puis, par un séjour à l'Institut Maragliano, à Gênes, de nous familiariser avec tous les aspects cliniques et expé-

rimentaux des questions concernant la tuberculose ; et enfin, par un voyage d'études fait à Londres avec M. le professeur agrégé Fernand ARLOING, auprès de Sir A.-E. WRIGHT, de mettre à profit la haute expérience en biologie du savant anglais.

Tous ces maîtres nous ont accueilli avec une bienveillance dont nous sentons tout le prix ; leurs précieux enseignements ont souvent facilité les expériences que nous avions entreprises.

Elles ont aussi grandement bénéficié des conseils judicieux du professeur agrégé F. ARLOING, qui se fit pour nous le plus amical des maîtres. Nous lui gardons une vive reconnaissance pour avoir aidé ces recherches de sa compétence toute spéciale en matière de tuberculose.

Nos essais ont été faits avec l'aide constante de notre ami, le Dr G. RICHARD. Cette collaboration fut tellement étroite que, si ce travail offre quelques mérites, une part doit lui en revenir.

Nous adressons aussi nos remerciements amicaux à MM. les Drs REBATTU et GOYET, chefs de clinique, pour les observations cliniques qu'ils nous ont données et à M. le pharmacien-major ESCALLON, pour les analyses chimiques qu'il a pratiquées.

Enfin, qu'on nous permette d'exprimer aujourd'hui publiquement des sentiments qui se cachent d'ordinaire sous notre affection filiale. Combien il nous est doux de redire notre gratitude et notre admiration à celui qui le premier sut nous faire aimer les recherches scientifiques et dont le zèle au travail fut le plus bel exemple et le meilleur encouragement.

Le PLAN suivi dans l'exposé de notre travail est le suivant :

Dans une PREMIÈRE PARTIE, nous rappellerons d'abord les principes généraux sur lesquels est basée la réaction de fixation du complément, puis viendra l'historique des applications qu'on en a faites à la tuberculose.

Dans une DEUXIÈME PARTIE, nous exposerons nos recherches personnelles. Un premier chapitre montrera quelles raisons d'ordre théorique nous ont amené à élargir le champ des études faites sur les humeurs des tuberculeux et à pratiquer simultanément la recherche d'anticorps divers et d'antigènes divers dans le sérum et dans l'urine des tuberculeux, ainsi que le dosage de l'alexine du sérum.

Mais, pour donner des résultats valables, ces réactions exigent des techniques précises dont le détail fera l'objet du deuxième chapitre.

Dans une TROISIÈME PARTIE, nous discuterons la valeur des réactions de fixation du complément, puis celle du dosage de l'alexine, et nous publierons au fur et à mesure de la discussion les observations cliniques capables de l'éclairer.

Le chapitre I^{er} sera consacré aux antigènes et aux anticorps. Après avoir discuté le sens réel qu'il faut donner à ces mots, nous parlerons de la valeur diagnostique, puis de l'importance pronostique de ces réactions, en insistant plus particulièrement sur les

services qu'elles peuvent rendre dans l'étude de l'évolution de la tuberculose.

Le chapitre II contiendra les problèmes relatifs à l'alexine. Nous y montrerons que les faits cliniques et expérimentaux s'accordent pour démontrer l'origine hépatique du complément et expliquer ainsi l'influence de l'état fonctionnel du foie sur l'évolution de la tuberculose.

Dans une QUATRIÈME PARTIE, nous essayerons de montrer les conclusions thérapeutiques que comportent ces recherches et l'utilisation que l'on peut faire de ces résultats pour la direction de la cure spécifique de la tuberculose.

Si nous croyons avoir amélioré et précisé l'instrument de travail qu'est la réaction de BORDET et GENGOU, nous ne saurions nous vanter d'avoir la certitude sur la valeur qu'il faut attribuer à ses résultats, ni sur l'interprétation qu'on doit en donner. La méthode cependant n'en est pas moins féconde et le temps permettra sans doute d'en tirer des applications pratiques importantes.

Peut-être des recherches ultérieures viendront-elles contredire certaines de nos prévisions. Mais devant un mal comme la tuberculose, la meilleure attitude n'est-elle pas d'essayer de comprendre le mécanisme de la lutte de l'organisme contre l'infection, même si cette étude doit momentanément rester stérile et ne pas donner les conclusions pratiques désirées.

Claude BERNARD ¹ ne traçait-il pas la route de tous les biologistes lorsqu'il écrivait les mots, que nous avons déjà rappelés en tête de cet ouvrage : « Il suffit d'avoir posé des questions et d'avoir donné quelques expériences qui serviront de point de départ à des études » car « nous n'avons qu'une chose à faire, c'est de continuer à chercher. »

¹ Claude BERNARD, in Préface des *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*, Paris, Baillière, 1859.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

« En voyant les recherches expérimentales se dérouler, passer d'abord à l'état d'ébauche, et puis se perfectionner successivement, l'esprit souvent discerne, dans ces notions naissantes et fécondes, diverses questions qui peuvent être pour lui la source d'investigations nouvelles... »

CL. BERNARD.

(*Leçons de Physiologie expérimentale*, cours de 1854-1855).

Avant de citer les principaux travaux qui ont été publiés sur l'application à la tuberculose de la réaction de fixation du complément, il nous semble utile de rappeler très sommairement les notions sur lesquelles est basée cette réaction. Bien que classiques maintenant, les mots « anticorps », « antigènes », « alexine », ne sont pas encore familiers à tous les médecins et peut-être leur sens précis échappe-t-il à quelques-uns. C'est pourquoi nous consacrerons d'abord quelques pages à des considérations générales sur la réaction de BORDET et GENGOU. Elles permettront au lecteur de comprendre plus facilement ce que nous dirons dans la suite.

Nous diviserons donc cette première partie en deux chapitres :

CHAPITRE PREMIER. — La réaction de BORDET et GENGOU.

CHAPITRE II. — Applications à la tuberculose de la réaction de BORDET et GENGOU.

CHAPITRE PREMIER

LA RÉACTION DE BORDET ET GENGOU

PRINCIPES DE LA MÉTHODE ET CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Pour bien saisir le mécanisme de la réaction de fixation du complément, découverte, en 1901, par J. BORDET et O. GENGOU¹, il faut avoir présents à l'esprit les principes généraux sur lesquels est basée cette méthode.

Nous allons les rappeler très sommairement ici, en nous inspirant des leçons que le professeur TEISSIER a bien voulu nous confier dans le cours de propédeutique systématique, professé dans sa clinique pour les élèves de première année de médecine.

On admet que dans les humeurs d'un organisme en voie d'immunisation contre n'importe quel élément étranger pathogène, figuré ou non, on appelle cet élément étranger un « antigène »), on peut distinguer, d'une part, « l'alexine » ou « complément » ; d'autre

¹ BORDET et GENGOU, Sur l'existence de substances sensibilisantes dans la plupart des sérums antimicrobiens (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, mai 1901).

part, les « anticorps » ou « sensibilisatrices ». Ce sont moins des substances isolables que des propriétés dont les caractères s'opposent.

L'alexine, en effet, est *banale*, c'est-à-dire se trouve dans tous les sérums, tandis que les anticorps sont *spécifiques*, c'est-à-dire dirigés contre un antigène bien déterminé. De plus, l'alexine est *thermolabile*, c'est-à-dire disparaît par chauffage pendant trente minutes à 55 degrés, alors que les anticorps subsistent et sont dits pour cela *thermostables*. Il faut l'union de l'alexine et des anticorps pour entraîner la destruction de l'antigène ou, comme on dit plus couramment, pour faire la « lyse » de cet antigène. Ni l'alexine seule, ni les anticorps seuls ne peuvent produire cet effet.

Ainsi, pour prendre un exemple, le sérum d'un lapin à qui on inocule des hématies de bœuf contient de l'alexine et, du fait de cette inoculation, des anticorps hémolytiques. Après chauffage à 55 degrés, ce sérum ne peut plus détruire les globules rouges, parce que les anticorps subsistent seuls. Mais, si on ajoute un sérum frais quelconque, qui contient naturellement de l'alexine, l'hémolyse se produira. On dit qu'on a « réactivé » le sérum que le chauffage avait « inactivé ».

De même, le sérum d'un typhique peut bactériolyser le bacille d'EBERTH : après chauffage à 55 degrés, c'est-à-dire disparition de l'alexine, ce sérum reste sans action sur les bacilles et ne pourra les détruire que si l'adjonction d'un sérum frais lui refournit de l'alexine ou complément.

Faire une réaction de déviation du complément, c'est chercher si un sérum contient des anticorps, ou sensibilisatrices, vis-à-vis d'un antigène donné. Pour cela, on met en présence cet antigène, plus ce sérum chauffé à 55 degrés, c'est-à-dire inactivé, et du sérum frais de cobaye (complément). Si le sérum examiné contient des anticorps, ils fixeront le complément sur l'antigène : sinon le complément reste libre. Pour savoir si le complément a été fixé ou non, on introduit, dans un deuxième temps de la manipulation, des éléments qui jouent le rôle d'un « réactif » facile à lire : ce réactif est constitué par des globules rouges traités par un sérum riche en anticorps hémolytiques, mais privé de son complément par chauffage à 55 degrés. Si, dans le premier temps de la réaction, le complément a été fixé sur l'antigène, les anticorps hémolytiques restant seuls en présence des hématies, il n'y aura pas d'hémolyse. Si, au contraire, le complément est resté libre par absence d'anticorps dans le sérum examiné, il pourra s'unir aux anticorps hémolytiques et l'hémolyse se produira.

Les expressions « fixation du complément » et « déviation du complément », qui servent indifféremment à désigner cette réaction, rappellent, d'un mot, l'ensemble de ces phénomènes, dont ARMAND-DELILLE¹ a donné, en 1911, une monographie très complète et très documentée.

² ARMAND-DELILLE, *Technique du diagnostic par la méthode de déviation du complément*, Paris, Masson, 1911.

Telle est, brièvement schématisée, la méthode de BORDET et GENGOU. Appliquée dès 1901 à la clinique, par WIDAL et LE SOURD¹, à des cas de fièvre typhoïde, elle a été utilisée très rapidement pour l'étude de toutes les maladies microbiennes. Les affections causées par les protozoaires se montrèrent justiciables des mêmes méthodes dont WASSERMANN², en 1906, donna l'application la plus célèbre peut-être. On put aussi se servir des mêmes procédés pour le diagnostic des cas de parasitisme, que ce soient des mycoses, comme la sporotrichose, ou qu'il s'agisse du kyste hydatique avec WEINBERG³, en 1908. Les intoxications même bénéficièrent de cette découverte, puisque FALKENSTEIN⁴, en 1911, pratique la fixation du complément dans la goutte. Il n'est pas jusqu'à la grossesse, avec MAURIAC⁵, qui ne se prête à la recherche des anticorps.

Ainsi se vérifie de plus en plus la généralité de la méthode de BORDET et GENGOU. Il nous reste à envisager maintenant les principaux travaux qu'elle a permis de faire en matière de tuberculose.

¹ WIDAL et LE SOURD, Existence de sensibilisatrices dans le sérum des typhiques (*Soc. méd. Hôpit.*, juin 1901).

² WASSERMANN, NEISSER et BRÜCK, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis (*Deutsch. med. Woch.*, mai 1906).

³ WEINBERG et PARVU, Réaction de Bordet-Gengou dans les helminthiases (*Soc. Biol.*, 1908).

⁴ FALKENSTEIN, Serologische Beobachtungen im Betreff der Gicht (*Berl. klin. Woch.*, février 1911).

⁵ MAURIAC, Séro-diagnostic de la grossesse (*Ann. de Gynéc. et d'Obstétr.*, février 1910).

CHAPITRE II

APPLICATIONS A LA TUBERCULOSE

DE LA MÉTHODE DE BORDET ET GENGOU

Les applications à la tuberculose de la méthode de Bordet et Gengou ont été si nombreuses qu'il est impossible de citer tous les travaux publiés jusqu'à ce jour. Il n'est pas de biologiste, en effet, qui ne se soit préoccupé de rechercher les anticorps tuberculeux. Mais ne convient-il pas de rappeler que, bien antérieurement à la notion même d'anticorps, MARAGLIANO¹ avait, dès 1895, annoncé la possibilité d'assurer chez l'animal la production de matériaux de défense utilisables pour prévenir et guérir la tuberculose. Aussi, lorsque la réaction de fixation du complément vint permettre de constater la présence des anticorps dans un sérum, on n'eut pas de peine à en trouver chez les tuberculeux. Mais cette recherche, d'un si haut intérêt pratique, n'alla pas sans difficultés et c'est pourquoi les auteurs qui s'y appliquèrent n'ont-ils pas obtenu des résultats toujours concordants.

¹ MARAGLIANO, *Congrès de la Société française de Médecine interne*, Bordeaux, 1895.

Nous avons dû renoncer à faire de ces travaux sur les anticorps tuberculeux un exposé systématique, tant les méthodes employées par les expérimentateurs subissent de variations individuelles et tant les conclusions diffèrent de l'un à l'autre. Force en est donc de s'en tenir à l'ordre chronologique et de laisser à l'exposé historique la diversité qu'il a eue dans le temps. Nous essayerons cependant, à la fin de ce chapitre, de résumer dans leurs très grandes lignes les résultats qui semblent les plus définitivement acquis¹.

Principaux travaux antérieurs à 1908.

Quelques mois à peine après la découverte de BORDET et GENGOU, WIDAL et LE SOURD² examinèrent le sérum des tuberculeux en prenant comme antigène des *bacilles homogènes* d'Arloing, débarrassés par centrifugation du bouillon glyceriné dans lequel ils avaient poussé. La réaction fut positive 39 fois chez 44 tuberculeux, mais aussi 9 fois chez 44 sujets cliniquement sains.

CAMUS et PAGNIEZ³, au lieu d'utiliser un antigène figuré, choisissent la *tuberculine précipitée*. Ils obtiennent des résultats positifs, mais ces résultats concordent mal avec l'examen clinique.

En 1903, BORDET et GENGOU⁴ trouvent des anti-

¹ Nous adressons nos remerciements aux auteurs qui ont bien voulu nous adresser leurs travaux et faciliter ainsi notre tâche, notamment MM. HANNS, SIVORI, MAURIAC, R. LETULLE.

² WIDAL et LE SOURD, Existence d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux (*Soc. méd. Hôpit.*, 5 juillet 1901).

³ CAMUS et PAGNIEZ, Au sujet d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux (*Soc. Biol.*, juillet 1901).

⁴ BORDET et GENGOU, *C. R. Acad. Sc.*, août 1903

corps tuberculeux chez des *cobayes* inoculés avec des bacilles tuberculeux ; ils emploient pour cela comme antigène des bacilles humains ou aviaires.

DEMBRINSKI¹, en 1904, met en évidence des anticorps tuberculeux chez des *lapins* et des *pigeons* inoculés avec des bacilles aviaires vivants.

En 1906, GENGOU² injecte à des cobayes diverses races de bacilles tuberculeux ou de bacilles acido-résistants de Korn, de Tobler, et constate l'apparition dans le sérum des animaux inoculés d'anticorps dont la *spécificité n'est pas absolue*, puisqu'ils fixent indifféremment le complément en présence de l'un ou l'autre des antigènes.

Avec la tuberculine, WASSERMANN et BRUCK³ trouvent de l'antituberculine dans les *tissus* tuberculeux et dans le sérum des malades traités par la tuberculine, alors que les tuberculeux non traités n'en présentent pas. Ils essayent, en outre, à l'aide d'un sérum riche en anti-tuberculine, de *rechercher la tuberculine* ; ils en constatent la présence au niveau des lésions tuberculeuses.

Mais ces conclusions sont attaquées immédiatement par WEIL et NAKAYAMA⁴, puis en 1907 par LÜDKE⁵ qui obtient des anticorps fixant le complément en

¹ DEMBRINSKI, *Soc. Biol.*, décembre 1904.

² GENGOU, *Soc. Biol.*, 1906, et *Berl. klin. Woch.*, 1906.

³ WASSERMANN et BRUCK, Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbacillen Präparaten auf den tuberkulöserkrankten Organismus (*Deutsch. med. Woch.*, mars 1906, et *Münch. med. Woch.*, 1906).

⁴ WEIL et NAKAYAMA, *Münch. med. Woch.*, 1906.

⁵ LÜDKE, *Beiträge zur Klin. der Tub.*, VII, 1907.

présence de la tuberculine chez des cobayes à qui il n'avait cependant injecté que de l'albumose.

De même MORGENROTH et LYDIA RABINOWITSCH¹ publient des expériences qui contredisent les résultats de WASSERMANN et BRUCK.

CITRON², au contraire, partage l'avis de WASSERMANN. Il utilise comme antigène soit l'« Alttuberkulin » de Koch, soit une préparation spéciale de bacilles homogènes et conclut que la réaction est fréquemment positive chez les tuberculeux, même non traités à la tuberculine, lorsque ces malades ont perdu la faculté de réagir aux injections de tuberculine.

Principaux travaux parus en 1908.

LÜDKE³, en 1908, confirme cette présence des anticorps chez des sujets tuberculeux à qui l'injection de tuberculine ne donnait plus que de légères réactions.

Des expériences similaires sur des *cobayes*, sont faites par CHRISTIAN et ROSENBLATT⁴ et par SLATINEANO et DANIELOPOLU⁵.

COHN⁶ entreprend des recherches cliniques en pre-

¹ MORGENROTH et RABINOWITSCH, Die Immunitätsreaktionen tuberkulöser Gewebes und deren Zusammenhang mit der Theorie der Tuberkulinwirkung (*Deutsch. med. Woch.*, mai 1907).

² CITRON, Ueber tuberkulöser Antikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion (*Berl. klin. Woch.*, septembre 1907).

³ LÜDKE, *Münch. med. Woch.*, XV, 1908.

⁴ CHRISTIAN et ROSENBLATT, Untersuchungen über tuberkulösen Antikörper und Immunität (*Münch. med. Woch.*, septembre 1908).

⁵ SLATINEANO et DANIELOPOLU, *Soc. Biol.*, décembre 1908.

⁶ COHN, Ueber komplementbindende Tuberkuloseantikörper und ihre Beziehungen zur Tuberkulinreaktion (*Berl. klin. Woch.*, juillet 1908). — COHN, Ueber die durch Komplementbindung nachweisbaren Tuberkuloseantikörper im Blut von Phtisikern (*Beiträge zur Klin. der Tuberk.*, XI, 1908).

nant la *tuberculine* comme antigène. 77 sujets examinés ne lui donnent que des réactions infidèles ; il n'a que quelques cas positifs sur 14 tuberculeux à la première période, et 15 sur 35 cas de tuberculose à la deuxième et troisième périodes. Ses recherches sur la présence de l'antigène tuberculeux dans le sérum restent vaines.

WOLFF et MÜHSAM¹ obtiennent, avec la *tuberculine*, 46 résultats positifs chez 109 malades.

ENGEL et BAUER² soutiennent la *spécificité* de la réaction et constatent l'apparition d'antituberculine, après le traitement par la tuberculine.

BAUER³ cherche chez les *enfants* les rapports entre la faculté de réagir à la tuberculine et la présence d'anticorps dans le sérum.

CALMETTE, MASSOL et BRETON⁴, à l'aide de *bacilles bovins* ou de *tuberculine bovine* décèlent des anticorps chez 66 pour 100 de tuberculeux et 8 pour 100 de sujets indemnes ; 50 pour 100 de bovidés tuberculeux donnent des réactions positives.

Principaux travaux parus en 1909.

En 1909, MARMOREK⁵ cherche, dans l'urine ou le sérum des tuberculeux, des antigènes capables de

¹ WOLFF et MÜHSAM, *Deutsch. med. Woch.*, août 1908.

² ENGEL et BAUER, *Münch. med. Woch.*, 1908.

³ BAUER, *Verh. d. ges. f. Kinderheilk. (Kölner Naturforscher-Vers., 1908)*.

⁴ CALMETTE, MASSOL et BRETON, *Soc. Biol.*, décembre 1908.

⁵ MARMOREK, Diagnostic de la tuberculose par la méthode de déviation du complément (*Presse Médicale*, 6 janvier 1909, et *C. R. Acad. Sc.*, 10 décembre 1908).

donner *avec son sérum antituberculeux* une fixation du complément, à laquelle il accorde une valeur pronostique. Sur 306 sérums et 294 urines, il n'a que 5 pour 100 de résultats en contradiction avec la clinique. Déjà, BLUMENTHAL et WILE¹ avaient fait semblable réaction avec l'urine des syphilitiques.

Les conclusions de MARMOREK furent *critiquées* par BAUER² qui continue ses expériences sur les enfants.

ROLLY³ emploie, lui aussi, la *tuberculine* pour la recherche des anticorps du sérum, mais il n'obtient que des résultats décourageants.

La diversité d'opinions et les variations de technique, qui se manifestent déjà, vont aller en se multipliant de plus en plus. SIMON et HANNS⁴ se servent de *tuberculine Test* de l'Institut Pasteur. SLATINEANO et DANIELOPOLU⁵ utilisent pour l'étude du sérum et des exsudats de la *tuberculine* à 1 pour 100 précipitée par l'alcool.

ARMAND-DELILLE⁶ emploie de l'*alexine* vieillie, ou bien, comme HECHT⁷ le faisait pour la réaction de

¹ BLUMENTHAL et WILE. *Berl. klin. Woch.*, juin 1908.

² BAUER, Nachweis der Antigene bei der Komplementablenkung den Tuberkulose (*Münch. med. Woch.*, janvier 1909). — BAUER, Komplementablenkung bei tuberkulösen Kindern (*Wiener med. Woch.*, 1909).

³ ROLLY, Die wassermannsche Seroreaktion bei Lues und anderen Infektionskrankheiten (*Münch. med. Woch.*, janvier 1909).

⁴ SIMON et HANNS, *Soc. Biol. Nancy*, février 1909.

⁵ SLATINEANO et DANIELOPOLU, Présence du fixateur dans les exsudats pleuraux et péritonéaux d'origine tuberculeuse (*Soc. Biol.*, Bucarest, février 1909).

⁶ ARMAND-DELILLE, Déviation du complément à la tuberculine et cutiréaction (*Soc. Biol.*, mai 1909).

⁷ HECHT, Une simplification de la méthode de fixation du complément dans la syphilis (*Wien. klin. Woch.*, décembre 1908).

WASSERMANN, utilise l'alexine que contient le sérum du malade lui-même¹; il compare les résultats de la fixation du complément avec ceux donnés par la *cuti-réaction*.

LAUB et NOVOTNY² opèrent avec du sang prélevé sur des *cadavres*. Comme BACH³, qui fait porter ses travaux sur le *sérum des bovidés*, ils n'accordent pas de valeur à la réaction de fixation du complément, tandis que BERNBACH⁴ concède qu'elle peut aider à *contrôler un traitement* par la tuberculine.

BERGERON⁵ étudie la réaction de MARMOREK. Sur 213 malades, elle lui donne 204 résultats conformes à la clinique.

CALMETTE et MASSOL⁶ suivent, avec la réaction de BORDET-GENGOU, la production des anticorps chez le *cheval* et les *bovidés*.

BEZANÇON et de SERBONNES⁷ rejetant la tuberculine comme antigène, à cause de son pouvoir anti-hémolytique, emploient une *émulsion de bacilles d'origine humaine* et se servent d'une alexine vieillie. Ils donnent une remarquable étude des variations du

¹ ARMAND-DELILLE, Simplification de la méthode de déviation du complément à la tuberculine (*Soc. Biol.*, juillet 1909).

² LAUB et NOVOTNY, Ueber Komplementbindende Substanzen bei Tuberkulose (*Wien. klin. Woch.*, août 1909).

³ BACH, Thèse, Ecole Vétérinaire, Dresde, 1909.

⁴ BERNBACH, *Zeitschr. f. Tuberk.*, XIV, 1909.

⁵ BERGERON, Recherches sur le diagnostic de la tuberculose par la méthode de déviation du complément (*Soc. Biol.*, novembre 1909, et *Presse Médicale*, janvier 1910).

⁶ CALMETTE et MASSOL, *Soc. Biol.*, novembre 1909.

⁷ BEZANÇON et de SERBONNES, Recherches sur les anticorps tuberculeux (*Soc. Biol.*, novembre 1909, et *Journ. de Physiol. et Pathol. génér.*, novembre 1909).

pouvoir antihémolytique du sérum des malades et de sa teneur en anticorps.

Enfin, HANNS¹, publie dans sa thèse une excellente *revue générale* de la question, et relate des expériences personnelles qui lui permettent de discuter d'intéressants problèmes pathogéniques.

Principaux travaux parus en 1910.

En 1910, CALMETTE et ses collaborateurs² appliquent la réaction de fixation du complément à des recherches sur le sérum de chevaux immunisés et trouvent que, malgré leur richesse en anticorps, le sérum de ces chevaux ne neutralise pas la toxicité de la tuberculine. Ils concluent donc que les anticorps n'ont *pas de valeurs immunisantes*. Des expériences parallèles sont poursuivies par LÖWENSTEIN³, mais avec des résultats moins défavorables.

L'Ecole de Lille étudie aussi les *propriétés inhibitrices* des sérums⁴, propriétés déjà décrites par de nombreux auteurs sous le nom de « pouvoir absorbant ». Puis elle apporte des *modifications de technique*, nécessitées surtout par l'affaiblissement rapide de l'activité alexique du sérum de cobaye⁵.

De sévères critiques sont faites, d'autre part, à la

¹ HANNS, th. Nancy, 1909.

² CALMETTE et MASSOL, *Soc. Biol.*, janvier 1910, et *C. R. Acad. Sc.*, juillet 1910.

³ LÖWENSTEIN, *Zeitschr. f. Tuberk.*, février 1910.

⁴ CALMETTE et MASSOL, *Soc. Biol.*, février 1910.

⁵ MASSOL et GRYZEZ, Sur les variations du pouvoir alexique du sérum frais de cobaye (*Soc. Biol.*, avril 1910), et MASSOL et NOWAC-SINSKY (*Soc. Biol.*, novembre 1910).

technique de la *réaction de Marmorek*. JACOBSON¹ conseille de réduire la dose d'alexine; PIERRET² trouve insuffisante la quantité de sérum hémolytique; enfin CITRON et KLINKERT³ se demandent si cette réaction met bien en évidence des anticorps vrais ou seulement des lipoides.

Principaux travaux parus en 1911.

En 1911, c'est encore la *réaction de Marmorek* qui fait l'objet de la thèse de M^{lle} BASS⁴ et des travaux de BERGERON⁵. Les deux auteurs ne lui reconnaissent, pas, du reste, de valeur clinique.

Par contre, SIVORI, CORRADI et CAFFARENA⁶ trouvent des antigènes et des anticorps tuberculeux dans l'*urine* des tuberculeux. Leurs examens sont faits avec une technique très délicate, car des recherches précédentes les avaient mis en garde contre le pouvoir antihémolytique de l'urine même normale⁷.

¹ JACOBSON, Sur le diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément (*Soc. Biol.*, janvier 1910).

² PIERRET, *Contribution à l'étude des urines des tuberculeux* (th. Lille, 1910).

³ CITRON et KLINKERT, Ueber den biologischen Nachweis Lipoider Substanzen durch die Komplementbindungsmethode im Blut und Harn bei Tuberkulose und deren Bedeutung (*Berl. klin. Woch.*, août 1910).

⁴ BASS, *Diagnostic de la tuberculose par la méthode de déviation du complément* (th. Montpellier, 1911).

⁵ BERGERON, *Soc. Biol.*, février 1911.

⁶ SIVORI, CORRADI et CAFFARENA, Il metodo della deviazione del complemento consente la dimostrazione di antigeni e di anticorpi tubercolari nelle urine di tubercolosi (*Cronaca Clin. Medic.*, mars 1911).

⁷ GARDI et SIVORI, Potere allesinofilo dell' urina normale (*Ann. Istit. Maragl.*, fasc. VI, 1909).

CAULFEILD et BEATTY¹ cherchent les anticorps dans le *sérum* des tuberculeux, avec une émulsion bactérienne, étendue d'Alttuberkulin.

CALMETTE et MASSOL² continuent leurs études des *propriétés inhibitrices* des sérums. A l'aide de divers antigènes³, ils essayent de distinguer ces propriétés inhibitrices des anticorps proprement dits.

M^{lle} ROSENCRANTZ⁴ pratique la fixation du complément avec le *sang du cordon* de 100 nouveau-nés pris au hasard. KARWACKI et OTTO⁵ examinent des *extraits de crachats* de tuberculeux au point de vue de leur teneur en anticorps.

DEBRÉ et PARAF⁶, continuant les travaux de WAS-SERMANN et BRUCK, cherchent les *antigènes tuberculeux* dans divers liquides organiques; ils se servent pour cela de sérums riches en anticorps. Ils signalent à plusieurs reprises les bons résultats que leur donne cette « réaction d'antigène ».

Enfin, SIVORI, CORRADI et CAFFARENA⁷ étudient le *sérum* de quatre-vingt-huit malades au moyen de la

¹ CAULFEILD et BEATTY, *Journ. Of. Med. Research.*, janvier 1911.

² CALMETTE et MASSOL, Sur la préparation des antigènes tuberculeux (*Soc. Biol.*, juillet 1911).

³ CALMETTE et MASSOL, Sur la fonction antigène des tuberculines (*C. R. Acad. Sc.*, août 1911, et *Soc. Biol.*, octobre 1911).

⁴ ROSENCRANTZ, *Soc. Biol.*, juillet 1911.

⁵ KARWACKI et OTTO, *Soc. Biol.*, 1911.

⁶ DEBRÉ et PARAF, *Soc. Biol.*, 8, 16 et 25 juillet 1911; 28 octobre 1911.

⁷ SIVORI, CORRADI et CAFFARENA, Dimostrazione degli antigeni e degli anticorpi tubercolari nei sieri di tubercolosi col metodo biologico della fissazione del complemento (*Ann. Ist. Maragl.*, V, 1911). — SIVORI, CORRADI et CAFFARENA, Le serodiagnosi tubercolosi eseguite col metodo biologico della fissazione del complemento nel corso del anno 1910-1911 (*ibid.*, VI, 1911).

réaction de BORDET et GENGOU, *ingénieusement modifiée*, qu'ils appliquent aussi à l'examen d'émulsions de crachats où ils trouvent des anticorps et des antigènes¹. Cette méthode leur permet enfin de doser l'activité des sérums thérapeutiques de MARAGLIANO, en cherchant jusqu'à quelle dilution ils peuvent encore fixer le complément en présence de pulpe bacillaire, de culture homogène ou de tuberculine². L'ensemble de leurs recherches sur les résultats que donne la réaction de Bordet modifiée, dans le diagnostic de la tuberculose et des associations microbiennes chez les tuberculeux, est réuni dans le travail inaugural de SCARSI³.

Principaux travaux parus en 1912.

A mesure que les travaux sur cette question se multiplient, on voit s'accroître de plus en plus les divergences d'appréciations et les techniques se modifier à l'infini.

MÖLLERS⁴ emploie la *tuberculine*, obtient peu de résultats, et ne sait pas si ce sont de vrais anticorps que la méthode de fixation du complément met en

¹ SIVORI, CORRADI et CAFFARENA, Antigeni e Anticorpi tubercolari negli espettorati di tubercolosi (*Cronaca della clin. med.*, 1911).

² SIVORI, CORRADI et CAFFARENA, Sulla valutazione del potere anticorpo del siero antitossico e del siero batteriolitico Maragliano (*Ann. Ist. Maragl.*, V, 1911).

³ SCARSI, Le associazioni microbiche nella tubercolosi polmonare studiate col metodo biologico della fissazione del complemento (*ibid.*, V, 1911).

⁴ MÖLLERS, Die spezifische Antikörper im Blutserum Tuberkulöser (*Deutsch. med. Woch.*, XXXVIII, 1912).

évidence. Ce doute est partagé par SCHIECK¹, ainsi que par SCHÜRER², qui ne voit que des *Reaktionskörper*, dans les substances fixant le complément. SIVORI et COSTANTINI³ croient, au contraire, à leur valeur immunisante.

ZWEIG⁴ *n'inactive pas* le sérum qu'il examine. KURT-MEYER⁵ prend comme antigène des *extraits de bacilles* dans l'alcool, le benzol, l'acétone. HAMMER⁶ se sert de semblables *extraits* ou de *tuberculine*.

OYUELA⁷ rejette la tuberculine à cause de son pouvoir antihémolytique et préfère une *émulsion de bacilles* dans la solution physiologique : elle lui permet de trouver⁸, dans le sérum des chevaux de Vallée, des sensibilisatrices auxquelles il n'accorde pas de valeur immunisante.

GAUCHER, SALIN et BRICOUT⁹ essayent d'employer

¹ SCHIECK, Ueber die Bedeutung der Komplementbindenden tuberkulösen Antikörper (*Deutsch. med. Woch.*, XXXVIII, 1912).

² SCHÜRER, Ueber die Bedeutung der Antikörper bei der Tuberkulose (*Arch. f. klin. Med.*, 1912).

³ SIVORI et COSTANTINI, Die Untersuchung der Antituberkulöser Immunsere im Lichte der neueren serodiagnostischen Methode (*Zentralbl. f. Bakt.*, LXVI, 1912).

⁴ ZWEIG, Beitrag zur Serodiagnostik der Tuberkulose (*Berl. klin. Woch.*, XLIX, 1912).

⁵ KURT-MEYER, Ueber die Komplementbindenden Bestandtheile der Tuberkelbacillen (*Zeitsch. f. Imm.*, XIV, 1912).

⁶ HAMMER, Die Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose (*Münch. med. Woch.*, LIX, 1912).

⁷ OYUELA, Contribution à l'étude de l'action antihémolytique des antigènes tuberculeux (*Soc. Biol.*, février 1912).

⁸ OYUELA, De la teneur en sensibilisatrices des sérums des chevaux hyperimmunisés contre la tuberculose (*Soc. Et. Scient. Tub.*, février 1912).

⁹ GAUCHER, SAULIN, BRICOUT, Un tissu riche en granulations tuberculeuses peut-il servir d'antigène dans la réaction de déviation du complément (*Soc. Biol.*, novembre 1912).

comme antigène des tissus riches en granulations tuberculeuses; mais leur tentative reste sans résultats.

HEITZ-BOYER¹ applique la technique de Debré et Paraf à la recherche de l'antigène dans les urines, pour diagnostiquer la *tuberculose rénale*. D'accord avec CHEVASSU², il accorde une valeur considérable à cette réaction, qui a sur l'inoculation des urines au cobaye l'avantage de la rapidité et qui serait plus sûre que le simple examen bactériologique de l'urine.

LAIRD³ insiste sur l'*intérêt clinique* de la réaction de fixation dans la tuberculose. Enfin, R. LETULLE⁴, dans sa *thèse inaugurale*, expose en détail les techniques de CALMETTE et MASSOL⁵ et les résultats obtenus dans l'étude de cent quatre sérums d'hommes ou de bovidés.

Principaux travaux parus en 1913.

En 1913, ARMAND-DELILLE, RIST et VAUCHER⁶ comparent la *tuberculine* aux antigènes de Calmette. WWEDENSKY⁷ s'en tient à *divers types de bacilles* de

¹ HEITZ-BOYER, Diagnostic rapide de la tuberculose urinaire par une nouvelle méthode (*Ann. des Mal. des Org. g.-urin.*, 1912).

² CHEVASSU, Sur la valeur de la réaction de Debré et Paraf (*Presse Méd.*, 1912).

³ LAIRD, Notes on complement fixation in tuberculosis (*Journ. Of. Med. Research.*, novembre 1912).

⁴ R. LETULLE, *Etude des réactions humorales dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique de l'infection tuberculeuse* (th. Paris, 1912).

⁵ CALMETTE et MASSOL, *Soc. Biol.*, janvier 1912.

⁶ ARMAND-DELILLE, RIST et VAUCHER, Valeur comparée de la déviation du complément chez les tuberculeux avec la tuberculine brute et les antigènes de Calmette (*Soc. Biol.*, avril 1913).

⁷ WWEDENSKY, Zur Frage der Komplementbindung bei Tuberkulose (*Zentr. f. Bakter.*, LXXI, 1913).

Koch; HAMMER¹, à un *extrait acétonique*; MOMOSE², à un *extrait chloroformique*. NESFIELD³ prépare un *antigène spécial*, avec des bacilles humains tués et pulvérisés.

EPIFANIO GIUSEPPE⁴ emploie, d'une façon très particulière, la tuberculine, et BUNDSCHUH⁵ préconise le *Tuberkulol*.

ROTHER et BIERBAUM⁶ cherchent quelle *puissance ont divers antigènes* à faire naître des anticorps dans l'organisme auquel ils sont inoculés. Ils surveillent l'apparition des anticorps au moyen de la réaction de fixation du complément.

CITRON⁷ insiste à nouveau sur la *signification* des anticorps tuberculeux, dans lesquels il ne voit guère que des lipoides.

MAGNINI⁸ publie les résultats que lui a donnés la réaction de Bordet et Gengou dans des cas de *tuberculose chirurgicale*; il apporte 46 pour 100 de réponses positives.

¹ HAMMER, Die serologische Diagnostik der Tuberkulose (*Congress. f. inn. Med.*, Wiesbaden, 1913).

² MOMOSE, Zur Kenntniss der antigene Wirkung der entfetteter Tuberkelbacillen (*Deutsch. med. Woch.*, XXXIX, 1913).

³ NESFIELD, The serodiagnostic of tuberculosis by alexius fixation (*Ind. med. Gaz.*, 1913).

⁴ EPIFANIO GIUSEPPE, La fissazione del ambocettore tubercolare per lo serodiagnosi della tubercolosi (*Pathologica*, V, 1913).

⁵ BUNDSCHUH, Kann mann in einem gesunden Tiere Tuberkulose-Antikörper erzeugen (*Zentr. f. Hyg. und Infekt.*, LXXIII, 1913).

⁶ ROTHE et BIERBAUM, Ueber die experimentelle Erzeugung von Tuberkuloseantikörpern beim Rind, zugleich ein Beitrag zum Tuberkuloseimmunität (*Deutsch. med. Woch.*, XXXIX, 1913).

⁷ CITRON, Ueber die Bedeutung der Antikörper bei der Tuberkulose (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, CX, 1913).

⁸ MAGNINI, La fissazione del complemento nelle tubercolosi chirurgicale (*Arch. di farmacol. sperim.*, XVI, 1913).

Enfin, PORTMANN¹ applique la réaction de l'antigène au diagnostic de la tuberculose humaine et à celui des *laits tuberculeux*. C'est aussi dans le lait et comparativement au sérum, que BANG et ANDERSEN² cherchent les anticorps chez des vaches tuberculeuses, atteintes ou non de localisation à la mamelle.

Principaux travaux parus en 1914.

En 1914, DEBRÉ et PARAF apportent des *modifications* à leur réaction d'antigène³ et l'appliquent à l'étude des *syndromes néphrétiques* chez les tuberculeux⁴.

BESREDKA prépare un antigène spécial, constitué par la *tuberculine* du bacille de Koch cultivé sur « bouillon à l'œuf⁵ ». Utilisé successivement par BESREDKA et MANOUKHINE⁶, BESREDKA et JUPILLE⁷, DEBAINS et JUPILLE⁸, INMAN⁹, KÜSS, LEREDDE et

¹ PORTMANN, *Soc. Biol.*, juillet 1913.

² BANG et ANDERSEN, Einige Untersuchungen über Komplement-bindende Antistoffe bei experimenteller und spontaner Tuberkulose (*Zentralbl. f. Bakte.*, juillet 1913).

³ DEBRÉ et PARAF, Technique modifiée de la réaction de l'antigène (*Soc. Biol.*, 31 janvier 1914). — DEBRÉ et PARAF, La réaction de l'antigène ; difficultés de la réaction (*Soc. Biol.*, 7 février 1914).

⁴ DEBRÉ et PARAF, La réaction de l'antigène appliquée à l'étude de certains syndromes néphrétiques (*Soc. Biol.*, 28 février 1914).

⁵ BESREDKA, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, novembre 1913.

⁶ BESREDKA et MANOUKHINE, De la réaction de fixation chez les tuberculeux (*Soc. Biol.*, 31 janvier 1914).

⁷ BESREDKA et JUPILLE, De la valeur de la réaction de fixation au cours de la tuberculose (*Soc. Biol.*, 7 février 1914).

⁸ DEBAINS et JUPILLE, Sur le séro-diagnostic de la tuberculose (*Soc. Biol.*, 7 février 1914).

⁹ INMAN, Le pouvoir antihémostatique des sérums humains tuberculeux et non tuberculeux, en présence de l'antigène tuberculeux de Besredka (*Soc. Biol.*, 14 février 1914).

RUBINSTEIN¹, cet antigène a donné de bons résultats pour le diagnostic de la tuberculose.

Enfin, nous-même, nous avons décrit nos *techniques personnelles*², et, avec F. ARLOING³, signalé l'intérêt que présente la recherche *simultanée* des antigènes et des anticorps dans le sérum et dans l'urine des tuberculeux.

EN RÉSUMÉ, si l'on s'en tient à une vue d'ensemble sur ces travaux, on peut retenir que très nombreux sont les auteurs qui ont pratiqué la recherche des *anticorps*. La plupart se servent, pour cela, de tuberculine; d'autres emploient diverses variétés de bacilles, ou des extraits bacillaires plus ou moins complexes.

La recherche des *antigènes* a été faite par un nombre bien moindre d'expérimentateurs.

Quant à la *signification* de la réaction, les uns se préoccupent surtout de son intérêt clinique; ils discutent sa portée diagnostique et les services qu'elle rend comme moyen de contrôle du traitement par la tuberculine.

D'autres s'intéressent au problème biologique de la

¹ KÜSS, LEREDDE et RUBINSTEIN, Séro-diagnostic de la tuberculose. Antigène de Besredka (*Soc. Biol.*, 14 février 1914).

² R. BIOT, Modifications des techniques utilisées pour l'étude des propriétés humérales des tuberculeux (*Journ. de Physiol. et Pathol. génér.*, janvier 1914 et *Soc. Biol.*, 7 mars 1914).

³ R. BIOT et F. ARLOING, Anticorps et antigènes divers du sérum des tuberculeux (*Soc. Biol.*, 7 mars 1914). — R. BIOT et F. ARLOING, Recherche des anticorps et des antigènes dans l'urine des tuberculeux (*Soc. Biol.*, 21 mars 1914).

valeur immunisante des anticorps mis en évidence par la fixation du complément; certains ne les considèrent que comme des *Reaktionskörper*, de l'ordre des lipoides; pour quelques-uns, au contraire, ce sont de vrais éléments de défense humorale.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

« Die Methode ist Alles. »
CARL LUDWIG

On vient de voir dans les pages précédentes, consacrées à l'historique de la réaction de fixation dans la tuberculose, à quelle diversité d'opinions en étaient venus les expérimentateurs.

Faut-il conclure de cette diversité même à l'impossibilité de se servir utilement de la réaction de Bordet et Gengou dans la tuberculose? Nous ne le pensons pas, et c'est pourquoi nous avons entrepris l'étude des anticorps tuberculeux.

Nous allons exposer maintenant ces recherches personnelles.

Dans un premier chapitre, nous expliquerons quel but nous avons poursuivi et quel plan de travail nous avons adopté.

Dans un deuxième chapitre, nous donnerons tous les détails nécessaires sur notre technique.

CHAPITRE PREMIER

BUT DE NOS RECHERCHES

A étudier très attentivement les travaux faits jusqu'ici sur les anticorps tuberculeux, nous avons acquis deux notions qui nous ont poussé à entreprendre des expériences sur ce sujet.

La première, c'est que les divergences d'opinion signalées plus haut sur la valeur de la réaction de fixation dans la tuberculose tenaient, pour une grande part, à la diversité des techniques utilisées par les auteurs.

En effet, ceux qui emploient comme antigène des émulsions bactériennes ne doivent pas avoir les mêmes résultats que tel autre expérimentateur qui se sert d'un extrait alcoolique de bacilles. Comment ceux qui utilisent l'alexine naturelle du sérum des malades obtiendraient-ils les mêmes réponses que ceux qui, inactivant le sérum du malade, introduisent ensuite dans la manipulation de l'alexine de cobayes fraîche, ou ceux qui prennent de l'alexine vieillie, ou enfin ceux qui la diluent plus ou moins au moment de l'usage.

Il nous a donc semblé que l'irrégularité des résultats donnés par la réaction de Bordet dans la tuberculose

n'autorisait pas à douter de sa valeur, puisque c'est à des détails de technique que sont dues ces variations.

Ces variations, bien au contraire — et c'est là notre seconde idée — sont l'indice de la grande délicatesse de la réaction de Bordet, puisque, d'une part, les moindres changements de technique bouleversent les résultats et que, d'autre part, elle traduit chez les malades des modifications humorales insoupçonnées par ailleurs. On sait, par exemple, en ce qui concerne la réaction de Wassermann, que des variations se produisent, chez un même syphilitique, sous l'influence des causes les plus diverses; les recherches de NICOLAS et CHARLET¹, pour s'en tenir aux auteurs lyonnais, ont bien mis ce point en évidence.

D'autres preuves de la sensibilité de la méthode de Bordet et Gengou ressortent des plus récents travaux sur le sérodiagnostic du cancer. ENGEL, VIDAL, HERRENSCHMIDT, notamment, ont montré que le sérum des cancéreux ne fixe le complément qu'en présence d'un extrait de cancer identique à celui dont le malade est porteur, et presque même en présence seulement de l'extrait de son propre cancer.

On ne saurait donc abandonner la réaction de fixation parce qu'elle n'a pas toujours donné des résultats concordants d'un auteur à l'autre.

Du reste l'étude biologique du sérum des tuberculeux ne pourra être féconde que si on lui applique toutes les méthodes de laboratoire connues et éprou-

¹ NICOLAS et CHARLET, Variations de la réaction de Wassermann faite en série chez les syphilitiques traités (*Ann. de Dermat. et Syphil.*, novembre 1912). — CHARLET, th. Lyon, 1912.

vées. A l'heure actuelle la question est moins de savoir si la réaction de fixation du complément est supérieure, comme moyen de diagnostic, à l'intradermo-réaction ou à la séro-agglutination. Il vaut mieux pour chaque malade faire l'ensemble de ces recherches et, dans le cas où elles ne concordent pas, l'attitude la plus scientifique nous paraît être de ne les récuser ni les unes ni les autres, mais de chercher à connaître la raison d'être de ces discordances. Car elles ne sont dues qu'à l'imperfection de nos connaissances.

Ce sont ces principes qui nous ont amené à faire les réactions de fixation avec plusieurs antigènes, non pas pour rechercher quel est celui qui donne le meilleur pourcentage de cas positifs, mais bien pour tâcher de dépister chez les tuberculeux divers anticorps. C'est ainsi qu'à côté de la tuberculine, qui met en évidence des anticorps destinés surtout à la lutte contre les exotoxines du bacille, nous avons employé une préparation de « pulpe bacillaire », qui nous donnait les anticorps dirigés contre les poisons endobacillaires. Nous aurions pu faire ainsi toute une gamme d'antigènes; mais il suffit de s'en tenir à ces deux-là pour ne pas trop compliquer les essais et parce que à eux deux ils schématisent bien ce premier principe d'expérience : *employer simultanément et comparativement divers antigènes pour trouver divers anticorps*.

En second lieu, nous avons résolu de ne pas nous contenter de la recherche des anticorps. Témoins ou facteurs mêmes de la défense antimicrobienne et antitoxique, ils peuvent manquer dans certains cas de tuberculose, dont le diagnostic clinique est parfaite-

ment sûr, soit parce que la maladie n'est qu'à son début et que les anticorps ne sont pas encore formés, soit parce que l'organisme est épuisé et n'en peut plus fournir. Des phénomènes analogues se passent pour la séro-agglutination typhique.

Nous avons donc systématiquement examiné si le sérum de nos malades contenait des antigènes tuberculeux capables de donner une réaction de fixation positive avec des sérums riches en anticorps. De la sorte, à côté de la recherche des anticorps antituberculiniques, nous faisons celle de l'antigène tuberculine au moyen d'un sérum antituberculeux; de même qu'avec un sérum bactériolytique, c'est-à-dire renfermant des anticorps proprement bacillaires, nous tentons de dépister les endotoxines du bacille de Koch. Pareille réaction ou « réaction d'antigène » traduit l'état d'infection, tandis que la « réaction d'anticorps » montre l'effort de défense de l'organisme : elle doit donc prendre place à côté de cette dernière, et même logiquement la précéder.

A ces deux questions s'enajoute une troisième : celle du *dosage de l'activité alexique du sérum*. C'est, en effet, un point important à considérer puisque l'alexine est la partie vraiment active, « combative », des sérums. Rien ne sert, pensons-nous, d'avoir des anticorps en abondance si le pouvoir alexique du sérum est faible, parce que, inactifs par eux-mêmes, ils ne seront pas utilisés. Rien ne sert non plus de donner artificiellement à un malade par la sérothérapie ces substances défensives, si son organisme n'a pas préalablement ou n'acquiert pas, du fait même de ce traitement, suf-

fisamment de complément pour mettre en œuvre ces sensibilisatrices.

Enfin, sur les conseils de notre maître, le professeur Teissier, nous avons examiné l'*urine* de nos malades, comparativement à leur sérum, au point de vue de la teneur en antigènes et en anticorps tuberculeux. On verra plus loin quelles applications pratiques nous avons pu tirer de ce parallèle.

Ainsi donc, nous avons fait porter notre examen humoral des tuberculeux sur les points suivants :

- 1° Recherche d'antigènes multiples dans le sérum ;
- 2° Recherche d'anticorps multiples dans le sérum ;
- 3° Dosage de l'alexine du sérum ;
- 4° Recherche d'antigènes multiples dans l'urine ;
- 5° Recherche d'anticorps multiples dans l'urine.

Une étude de ce genre serait sans doute utile pour toutes les maladies infectieuses. Mais nous n'avons pu la réaliser qu'en apportant aux techniques classiques des modifications que nous allons maintenant indiquer.

CHAPITRE II

EXPOSÉ DE NOS PROCÉDÉS TECHNIQUES

SOMMAIRE

- I. Remarques préliminaires sur l'emploi des gouttes et de l'eau physiologique.
- II. Dosage de l'alexine.
 - A. Nécessité de distinguer alexine et hémolysine.
Choix des globules rouges.
 - B. Le système hémolysable.
 - a) Préparation des globules rouges. — b) Préparation du sérum hémolytique. — c) Préparation du système hémolysable.
 - C. Sérum du malade.
 - D. Technique du dosage proprement dit.
- III. Réactions de fixation du complément.
 - A. Quelques techniques courantes.
 - a) Technique habituelle. — b) Technique de E. Renaux. — c) Pouvoir absorbant. — d) Technique de Sivori.
 - B. Modifications personnelles apportées à la technique.
 - a) Sérum et urine à examiner. — b) Alexine. — c) Antigènes. — d) Anticorps. — e) Système hémolysable.
 - C. Exemple complet d'une réaction de fixation du complément.

Avant d'expliquer la technique suivie pour pratiquer les examens décrits plus haut, l'exposé préliminaire de quelques remarques générales facilitera la description de nos procédés de manipulation.

Nous dirons ensuite comment nous dosons l'alexine. Bien que cette recherche n'ait sa raison d'être qu'à près celle des antigènes et des anticorps, nous com-

mencerons par elle. Cela permettra, en effet, de signaler avec précision les modifications que nous avons apportées dans la constitution du système hémolysable, et par suite simplifiera l'étude de la réaction de fixation du complément.

I. — REMARQUES PRÉLIMINAIRES SUR L'EMPLOI DES GOUTTES ET DE L'EAU PHYSIOLOGIQUE

La première réflexion qui vient à l'esprit est que l'ensemble des manipulations indiquées plus haut exige une grande quantité de sérum du malade. On demande généralement 10 centimètres cubes de sang pour faire une réaction de Wassermann; il en faudrait 30 centimètres cubes pour pratiquer nos expériences avec les méthodes couramment employées.

Aussi avons-nous essayé d'appliquer à ces réactions les procédés si ingénieux qu'emploie Sir A.-E. WRIGHT dans ses laboratoires du St. Mary's Hospital¹. Nous avons pu nous familiariser avec les techniques du Maître anglais pendant le séjour que nous avons fait auprès de lui avec M. le professeur ARLOING². Pour toutes ses manipulations, WRIGHT se sert de pipettes capillaires; c'est dans des tubes capillaires qu'il mesure le pouvoir agglutinant d'un sérum; c'est dans

¹ Sir A.-E. WRIGHT, *Technique of the teat and capillary glass tube and its applications in Medicine and Bacteriology*, London, 1912.

² Cf. ARLOING et BIOT, les Techniques bactériologiques, biologiques et vaccino-thérapiques de Wright (*Bull. Méd.*, décembre 1913).

des tubes à séro qu'il fait ses cultures ou qu'il pratique ses réactions de Wassermann. Ainsi il n'a jamais besoin de prélever plus de quelques gouttes de sang à ses malades et il peut répéter cette prise à intervalles rapprochés, sans se heurter à des refus de la part du patient.

Nous avons donc décidé de **prendre la goutte comme unité de volume**, encouragé du reste par l'exemple de quelques auteurs, notamment de HANNS¹. Mais il était nécessaire de savoir si on obtenait dans ces conditions les mêmes résultats qu'en manipulant sur de plus grandes quantités. On peut le rechercher de la façon suivante.

On prend d'une part un système hémolysable connu (globules rouges, plus sérum hémolytique inactivé, mélangés au taux que nécessite l'activité de ce sérum) et d'autre part un sérum frais. Dans une première série de tubes on dispose 0 cc. 5 de système hémolysable et des doses croissantes de sérum frais 0 cc. 1, 0 cc. 2, 0 cc. 3, etc. Dans une deuxième série, on met V gouttes de système hémolysable pour I, II, III gouttes de sérum frais. On porte à l'étuve à 37 degrés les deux séries et on les compare au bout du même temps. L'hémolyse se fait également dans un cas comme dans l'autre. Si par exemple 0 cc. 2 de sérum frais ont hémolysé 0 cc. 5 de système hémolysable, on aura de même l'hémolyse des V gouttes de système hémolysable par II gouttes de sérum frais.

¹ HANNS, *Réaction de fixation dans la tuberculose* (th. Nancy, 1909).

Nous avons renouvelé plusieurs fois pareilles expériences, aussi bien pour le dosage d'un pouvoir alexique que pour la mesure d'une activité hémolytique, ou encore pour une réaction de Wassermann entière. *Jamais nous n'avons constaté de différence entre les épreuves faites en gouttes et les épreuves faites en centimètres cubes.* Aussi sommes-nous parfaitement en droit de dire que le volume absolu n'a pas d'importance et que l'on peut manipuler en gouttes sans fausser les résultats.

Mais naturellement, la pipette qui sert à compter ces gouttes *doit être la même* durant tout le cours d'une opération. Il y a donc lieu de la rincer soigneusement à l'eau physiologique, quand on passe d'un produit à un autre, puis de la sécher très rapidement à la flamme.

Il est bien évident aussi que *les dilutions* des substances que l'on examine *doivent être toujours faites au même taux*, pour que les résultats d'un jour soient comparables à ceux de la veille. Et, si une fois on est obligé d'employer une de ces substances à un taux plus faible que d'habitude, on devra reporter le même changement sur tous les autres éléments de la réaction.

D'autres essais nous ont permis de vérifier si **l'adjonction d'eau physiologique** ne change pas les résultats de l'expérience.

On met par exemple dans une première série de tubes V gouttes de système hémolysable pour I, II, III, etc., gouttes de sérum frais. Pour une deuxième série, on prépare une dilution du système hémolysable,

à $1/5$ par exemple, dans l'eau physiologique, et parallèlement on dilue à $1/5$ le sérum à examiner; et l'on dispose V gouttes de ce système à $1/5$ pour I, II, III, etc., gouttes de sérum à $1/5$. On constate que l'hémolyse se fait de la même façon dans les deux séries de tubes au bout d'un temps égal de séjour à l'étuve.

On vérifierait de même que V gouttes de système hémolysable à $1/5$ sont hémolysées par la même dose de sérum que I goutte de système hémolysable non dilué.

Des constatations de ce genre plusieurs fois répétées expliquent que la nécessité d'ajouter dans les tubes de réaction des quantités variables d'eau physiologique, destinées à *ramener au même volume* le contenu de tous, n'est pas absolue, mais est exigée plutôt par les commodités de la lecture. Des expériences peuvent mettre ce fait en évidence.

On dispose deux séries de 5 tubes, contenant chacun V gouttes de système hémolysable pour I, II, III, IV, V gouttes de sérum frais. Dans la première série, on laisse les choses telles quelles; dans la seconde, on ajoute V, IV, III, II, I goutte d'eau physiologique pour « ramener à volume égal ». Après un temps de séjour à l'étuve à 37 degrés, égal pour les deux séries, on les compare et on ne voit pas de différence dans l'apparition de l'hémolyse.

C'est pourquoi le volume de nos tubes n'est pas « ramené à volume égal ».

Ce n'est cependant que dans certaines limites que la présence de l'eau physiologique ne modifie pas les

réactions. Les travaux de MASSOL et NAVACZINSKI¹ ont en effet bien montré que la teneur des liquides en chlorure de sodium joue un grand rôle dans l'activité de l'alexine des sérums².

II. — TECHNIQUE DU DOSAGE DE L'ALEXINE

A. — NÉCESSITÉ DE DISTINGUER ALEXINE ET HÉMOLYSINE

La question du dosage de l'alexine a été, tout autant que la réaction de Bordet et Gengou, l'objet de l'attention de très nombreux biologistes : les uns se préoccupent plutôt du côté expérimental du problème et envisagent l'origine ou la nature intime du complément ; d'autres l'étudient d'un point de vue plus physiologique pour en préciser les variations dues à l'âge ou causées par la digestion ; d'autres enfin cherchent à faire œuvre de pathologistes et suivent les modifications du pouvoir alexique du sérum au cours des maladies, dans l'espoir de trouver ainsi des indications utiles au diagnostic ou au pronostic.

Mais les techniques employées par ces auteurs présentent de telles différences qu'elles expliquent à elles seules leurs divergences d'opinion, qui au premier abord paraissent déconcertantes. Certains expérimentateurs même se servent de procédés auxquels on peut faire de sévères critiques, et dont les résultats

¹ MASSOL et NAVACZINSKY, Conservation de l'alexine du sérum du cobaye (*Soc. Biol.*, novembre 1910).

² Nous étudierons prochainement les applications que l'on peut faire de cette notion à l'étude des réactions humérales chez les malades qui présentent de la rétention chlorurée.

sont, par là même, sujets à discussion. Si, par exemple on se contente de faire agir le sérum frais d'un malade sur des globules rouges de lapin en émulsion à 5 pour 100 dans l'eau salée physiologique, on mettra en évidence non seulement le pouvoir alexique lui-même, mais aussi les propriétés hémolytiques de ce sérum vis-à-vis des globules de lapin.

Cette confusion entre l'activité hémolytique apparente et l'activité alexique réelle doit être évitée soigneusement si l'on veut expérimenter avec précision. On voit en effet le pouvoir hémolytique s'accroître au cours de certaines maladies; FERRÉ, MAURIAC et DEFAYE¹ l'ont bien montré, notamment pour la tuberculose. Mais cette augmentation des hémolysines n'entraîne pas forcément une élévation parallèle du pouvoir alexique.

Il faut donc trouver une technique où l'alexine soit seule mesurée.

Ce résultat ne peut être atteint qu'en utilisant la faculté qu'ont les sérums frais de « réactiver » des sérums spécifiques « inactivés » préalablement par chauffage à 55 degrés pendant trente minutes. On peut par exemple chercher quelle dose de sérum frais il faut pour réactiver un sérum bactériolytique, ou plus commodément un sérum hémolytique. Nous nous sommes arrêté à cette dernière manière de faire, analogue à celle qui sert pour doser le pouvoir alexique du sérum de cobaye, utilisé dans la réaction de fixation du complément.

¹ FERRÉ, MAURIAC et DEFAYE, Contribution à l'étude des variations du pouvoir hémolysant du sang (*Congrès de Lyon*, 1911).

Mais une nouvelle difficulté surgit. Il faut qu'à cette hémolysine artificielle ne viennent pas s'ajouter les hémolysines naturelles que pourrait parfois contenir le sérum des animaux. Autrement dit, il faut chercher des globules rouges insensibles à ces hémolysines.

Choix des globules rouges.

On ne peut pas employer les hématies de *lapin* puisque ce sont elles qui servirent aux premiers essais sur les hétérolysines du sérum humain, ni les globules de *poule*, puisque c'est précisément avec eux que KELLING¹ a fait ses études des hémolysines des cancéreux. Il faut rejeter aussi les globules de *mouton* que WEINBERG² utilisa pour ses travaux sur les hémolysines des cancéreux. C'est encore avec les globules de mouton que A. DUFORT³ rechercha les hétérolysines chez 19 malades dont 5 tuberculeux, à qui il trouva des index hémolytiques très élevés (0 cc. 1 de sérum hémolyse dans un cas jusqu'à 0 cc. 8 de globules de mouton émulsionnés à 5 pour 100). Les globules de chien ne sauraient convenir non plus puisque ACHARD et FOIX⁴ ont montré que les sérums humains normaux les détruisaient.

¹ KELLING, Weitere Untersuchungen über hämolytische Reaktionen und über Komplementbindung in Blute von Krebskanken (*Wiener klin. Woch.*, XXXVIII, 1909).

² WEINBERG, Hém-diagnostic du cancer (*Rapport à la II^e Conférence internationale pour l'Etude du cancer*, Paris, octobre 1910).

³ A. DUFORT, *Les hémolysines naturelles des sérums normaux et pathologiques* (th. Lyon, 1912).

⁴ ACHARD et FOIX, Propriétés hémolytiques et antihémolytiques des sérums normaux pour les globules de chien (*Soc. Biol.*, décembre 1912).

C'est donc aux globules rouges de *bœuf* que nous nous sommes adressé, car le sérum humain ne les hémolyse que très rarement. Sur une centaine de cas, nous n'avons jamais encore constaté ce phénomène et de nombreux essais comparatifs nous ont montré que les sérums qui hémolysent très fortement les globules de mouton laissent intacts les globules de bœuf.

Ces résultats, du reste, avaient été obtenus bien avant nous par SIVORI¹ qui n'emploie dans les réactions de fixation du complément que des globules de bœuf, pour éviter la cause d'erreur qui viendrait des hémolysines naturelles du sérum humain.

ARMAND-DELILLE², d'ailleurs, a souvent employé, lui aussi, les globules de bœuf avec d'excellents résultats.

Notons du reste, dès maintenant, qu'à chaque réaction de dosage d'alexine nous mettons un *tube témoin contenant des globules de bœuf non sensibilisés* et le sérum du malade, afin de bien constater que l'hémolyse n'est possible qu'en présence du sérum hémolytique artificiel et que c'est l'alexine seule que nous mesurons.

Les globules de bœuf ont sur les globules de mouton un second avantage, c'est d'être *moins fragiles*; et lorsqu'ils ont été soigneusement lavés, on peut très facilement les garder à la glacière pendant huit et

¹ SIVORI, Dimostrazione degli antigeni e degli anticorpi tubercolari nei sieri di tubercolosi col metodo biologico della fissazione del complemento (*Ann. Ist. Maragl.*, V, 1911).

² ARMAND-DELILLE, *Technique du diagnostic par la méthode de déviation du complément*, Paris, Masson, 1911.

même dix jours, en émulsion à 5 pour 100 dans l'eau physiologique. On n'a jamais besoin d'y ajouter du formol comme le recommandent ARMAND-DELILLE et LAUNOY¹ et l'on évite ainsi l'introduction d'un élément étranger : si nombreux sont déjà ceux que l'on ne peut éliminer qu'il nous semble préférable de ne pas en introduire sciemment.

B. — LE SYSTÈME HÉMOLYSABLE

La préparation du système hémolysable² offre à considérer :

La préparation des globules rouges de bœuf ;

La préparation du sérum hémolytique ;

Le mélange de ces deux éléments, pour composer le système hémolysable.

Nous envisagerons successivement ces différents points.

a) Préparation des globules de bœuf.

Nous préparons les globules rouges de bœuf suivant les procédés habituels.

On recueille à l'abattoir, dans un flacon stérile contenant des perles de verre, le jet de sang de la carotide du bœuf, aussitôt que le cou de l'animal est

¹ ARMAND-DELILLE et LAUNOY, Stabilisation des hématies par des doses minimes de formol (*Soc. Biol.*, juillet 1910).

² A l'expression classique de « système hémolytique », nous préférons celle de « système hémolysable ». La première semble indiquer plutôt une propriété active ; la seconde, au contraire, rappelle la propriété « potentielle » du mélange globules et sérum, qui « peut être hémolysé » si on y ajoute de l'alexine.

sectionné. Nous avons toujours été nous-même faire cette récolte que trop souvent nous avons vu livrer aux soins de subalternes qui n'hésitaient pas à puiser la quantité de sang nécessaire dans les tonneaux où est mélangé le sang des bœufs, des veaux, des moutons. Sitôt le flacon à demi rempli, on le rebouche et on l'agite par un léger mouvement du poignet; au bout de cinq minutes environ, on sent les perles de verre agglutinées par les filaments de fibrine et le sang surnageant est parfaitement liquide.

Reste à « laver les globules » pour les débarrasser de leur plasma dont les propriétés altéreraient la simplicité des réactions pratiquées plus tard. Dans des tubes à centrifuger, on met environ $1/5$ de sang défibriné, en ayant soin de marquer d'un trait de crayon à verre le niveau exact; puis on remplit d'eau salée physiologique à 8,5 pour 1.000; on agite, on centrifuge, on décante le liquide surnageant qu'on remplace par de l'eau physiologique; puis on agite de nouveau, on recentrifuge, et ainsi de suite, jusqu'à ce que le liquide surnageant ne soit plus teinté par le plasma. On décante alors une dernière fois et on remet de l'eau physiologique jusqu'au trait marqué, ce qui a pour effet de « ramener le sang au volume initial ».

Ces globules ainsi lavés sont immédiatement émulsionnés à 5 pour 100 dans l'eau physiologique.

b) Préparation du sérum hémolytique.

Le sérum hémolytique est obtenu artificiellement chez un lapin par des injections sous la peau d'hé-

maties préparées comme il vient d'être dit. Les injections intraveineuses ou intrapéritonéales, quoique classiques, ne nous paraissent pas parfaites, car elles causent souvent la mort du lapin, tandis que les injections sous-cutanées ne donnent pas d'accidents, bien qu'elles occasionnent, elles aussi, une forte production d'hémolysine — un peu plus lentement cependant. Nous procédons de la façon suivante : première injection, 5 centimètres cubes ; cinq jours après, 2 cc. 5 ; cinq jours après, 10 centimètres cubes ; cinq jours après, 15 centimètres cubes ; dix jours après, 20 centimètres cubes ; douze jours après, récolte du sang par ponction aseptique de la carotide du lapin.

Il vaut mieux saigner à blanc le lapin : on obtient ainsi une grande quantité de sérum dont l'activité hémolytique reste presque constante, tandis que de petites saignées successives donnent du sang dont les propriétés varient d'une récolte à l'autre.

On inactive ce sérum hémolytique, dès sa récolte, par chauffage à 55 degrés pendant trente minutes. Réparti ensuite dans des ampoules stériles scellées à la lampe, il est conservé dans un endroit frais jusqu'au moment de s'en servir.

c) Préparation du système hémolysable.

La préparation du système hémolysable qui servira à doser l'alexine exige la connaissance exacte du pouvoir hémolysant du sérum du lapin.

On le mesure de la façon suivante (procédé classique).

On cherche quelle dose de sérum hémolytique il faut pour obtenir l'hémolyse totale, sans culot, d'une dose fixe de globules rouges, en présence d'un excès d'alexine. On détermine ainsi ce que l'on appelle « l'unité hémolytique ».

Deux remarques sont nécessaires ici.

Notons d'abord que c'est l'expérience même qui nous a amené à vouloir toujours obtenir des hémolyses totales sans culot. Faute de prendre cette précaution, on en est réduit à hésiter sans fin dans l'appréciation de l'hémolyse, même avec les échelles colorimétriques dressées par HECHT.

Rappelons ensuite que ce sont principalement les travaux de MIONI¹ qui ont montré la nécessité de mettre un excès d'alexine quand on dose une hémolysine. Cet auteur a prouvé en effet qu'en présence d'un excès d'alexine, l'hémolyse est proportionnelle à la quantité de sensibilisatrice; de même qu'en présence d'un excès de sensibilisatrice, l'hémolyse est proportionnelle à la quantité d'alexine.

C'est pourquoi lorsqu'on prépare le système hémolysable destiné au dosage de l'alexine des malades, il faut y mettre une quantité de sérum de lapin au moins double de l'unité hémolytique, c'est-à-dire de la dose minima que l'on avait déterminée par la mesure de l'activité hémolytique de ce sérum.

Ainsi, pour citer un exemple, le sérum de lapin qui nous sert actuellement, a une activité hémolytique

¹ MIONI, Contribution à l'étude des hémolysines naturelles (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1905).

telle que, dilué à 1 pour 1.000, III gouttes de ce sérum hémolysent X gouttes d'hématies de bœuf émulsionnées à 5 pour 100, en présence d'un excès d'alexine. Lorsqu'il s'agit de doser une alexine, toujours au moyen de ces X gouttes d'émulsion globulaire, nous mettons non plus III gouttes, mais VI gouttes de sérum de lapin dilué à 1 pour 1.000.

Mais il reste encore un détail à préciser. Si après ce sérum dont il faut VI gouttes à 1 pour 1.000, nous en avons un autre dont il faille XV gouttes à 1 pour 1.000 pour hémolyser toujours X gouttes d'émulsion globulaire, le système hémolysable ne sera pas comparable dans les deux cas : dans le premier, le mélange contient 10/16 d'émulsion globulaire, et seulement 10/25 dans le second. Il faut s'arranger pour garder toujours le même rapport. Nous avons adopté X volumes d'émulsion globulaire pour I volume de sérum, lequel sera, suivant les cas, plus ou moins dilué, par exemple à 6 pour 1.000 dans le premier cas cité, et à 15 pour 1.000 dans le deuxième.

Ainsi donc notre système hémolysable est constitué par :

- 10 parties de globules rouges de bœuf, défibrinés, lavés, émulsionnés à 5 pour 100 dans l'eau salée physiologique.
- 1 partie de sérum de lapin en dilution telle que ce volume représente au moins deux fois l'unité hémolytique.

C. — LE SÉRUM DU MALADE

La récolte du sang du malade dont on doit doser

l'alexine se fait si l'on veut par ponction veineuse ou par ventouses scarifiées. Nous avons dit plus haut que nous manipulions toujours en gouttes. Cela permet de ne faire au patient qu'une piqûre de la pulpe digitale à la lancette ou au vaccinostyle. En prenant soin de faire tremper préalablement la main dans l'eau chaude et de laver le doigt avec un peu de xylol¹, on peut très bien obtenir 1 centimètre cube de sang, quantité suffisante pour le dosage de l'alexine et la réaction de fixation du complément. Rappelons que WRIGHT² place toujours un lien assez serré autour du doigt et fait la piqûre entre l'ongle et l'articulation.

Il importe de se mettre toujours dans des conditions d'examen aussi identiques que possible.

Les travaux de GOUSSEW³, puis de KELLING⁴, ont fixé le rôle important que joue la digestion dans les variations du pouvoir alexique du sérum. JOUSSET et PARASKEVOPOULOS⁵ ont fait de semblables remarques à propos de la fatigue.

Pour éliminer l'action de ces facteurs, nous recueillons le sang toujours à la même heure, le malade étant à jeun, suivant les conseils de KELLING⁶. C'est

¹ LANGERON, dans son *Précis de Microscopie* (Paris, Masson, 1913), recommande, p. 623, l'emploi du xylol pour dilater les veines de l'oreille des lapins.

² WRIGHT, *Technique of the teat and capillary glass tube and its applications in medicine and bacteriology*, London, 1912.

³ GOUSSEW, thèse de Kazan, 1902.

⁴ KELLING, Weitere Untersuchungen über hämolytische Reaktionen und über Komplementbindung in Blute von Krebskanken (*Wiener klin. Woch.*, 38, 1909).

⁵ JOUSSET et PARASKEVOPOULOS, De la variabilité du complément et des causes d'erreur dans le syphilo-diagnostic par la réaction de fixation (*Soc. Biol.*, juillet 1909).

⁶ KELLING, *loc. cit.*

entre 9 et 10 heures du matin que nous faisons les prélèvements.

Il faut aussi tenir compte des modifications que subit l'alexine par vieillissement des sérums et sur lesquelles ont insisté MASSOL et GRYSEZ¹. Aussi dosons-nous l'alexine de nos malades cinq heures environ après la récolte et en laissant entre temps le sang à la glacière. Si le caillot n'est pas parfaitement rétracté, il est nécessaire de centrifuger pour obtenir le sérum qui doit être entièrement débarrassé de tout globule.

D. — TECHNIQUE DU DOSAGE PROPREMENT DIT

Après avoir préparé le système hémolysable et le sérum frais à doser, on peut réaliser l'épreuve définitive suivant deux méthodes un peu différentes.

PREMIÈRE MÉTHODE. — Dans une série de tubes à séro-diagnostic on dispose le nombre de gouttes indiqué dans le tableau suivant, en commençant par le système hémolysable.

Numéros des tubes .	1	2	3	4	5
Système hémolysable,					
en gouttes. . . .	I	I	I	I	I
Sérum frais	VI	V	IV	III	II
Numéros des tubes .	6	7	8	9	10
Système hémolysable,					
en gouttes. . . .	I	II	III	IV	témoin
Sérum frais	I	I	I	I	—

¹ MASSOL et GRYSEZ, Influence du vieillissement et de la dessiccation sur la conservation de l'alexine du sérum du cobaye (*Soc. Biol.*, mai 1910).

Le dixième tube, tube témoin, contient des hématies non sensibilisées par le sérum de lapin, de façon à voir, comme nous l'avons dit page 45, si le sérum du malade n'est pas par lui-même hémolytique.

On porte à l'étuve à 37 degrés et on lit les résultats au bout de deux heures. Nous préférons en effet faire des *réactions lentes*, les résultats que l'on obtient ainsi sont plus sensibles.

Pour faire la lecture, on regarde la série des tubes de 1 à 10, et l'on tient compte du dernier tube où se fait l'hémolyse totale sans culot. On dit par exemple : alexine de 1/6, de 1/3, de 1, de 4, suivant que c'est dans le tube 1, 4, 6, ou 9 que l'hémolyse a été obtenue. Dans le tube témoin, les hématies doivent rester intactes.

Cette manière de procéder, que nous avons déjà décrite¹, a un double inconvénient. Elle exige d'abord une trop grande quantité de sérum du malade; d'autre part, il y a trop de différence entre le tube 1 et le tube 9, au point de vue de leur richesse saline et l'on sait, notamment par les travaux de MASSOL et NAVACZINSKI², que la teneur en chlorure de sodium joue un grand rôle dans les phénomènes d'inhibition.

DEUXIÈME MÉTHODE. — Une deuxième méthode plus récente, nous semble donc préférable. Au lieu

¹ R. BLOT, Modifications des techniques utilisées pour l'étude des propriétés humérales des tuberculeux (*Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, janvier 1914).

² MASSOL et NAVACZINSKI, Conservation de l'alexine du sérum du cobaye (*Soc. Biol.*, novembre 1910).

d'employer partout le système hémolysable tel quel, on en fait des dilutions de plus en plus faibles, dont on met seulement 1 goutte pour 1 goutte de sérum :

Numéros des tubes .	1	2	3	4	5
Système hémolysable.					
en gouttes. . . .	I à 1/6	I à 1/5	I à 1/4	I à 1/3	I à 1/2
Sérum frais	I	I	I	I	I

Numéros des tubes .	6	7	8	9	10
Système hémolysable.	I pur	II pur	III pur	IV pur	témoin
Sérum frais	I	I	I	I	—

On met à l'étuve à 37 degrés pendant deux heures ; puis on lira les résultats comme il a été dit plus haut. Malgré la rareté des hématies dans les premiers tubes, il est très facile de faire cette lecture, si l'on a eu soin de n'employer que des sérums parfaitement limpides. L'examen sera fait de telle sorte que le rayon visuel pénètre dans l'axe même du tube. On pourra ainsi déceler la persistance de quelques hématies, surtout si on projette le fond du tube sur un écran blanc.

Telle est la méthode avec laquelle nous dosons le pouvoir alexique des malades soumis à notre examen. Elle nous paraît suffisamment pratique pour pouvoir être appliquée couramment. Nous avons du moins cherché à la simplifier, mais en lui gardant le plus possible un caractère de fixité qui seul assure sa valeur.

Avec notre système hémolysable, *le pouvoir alexique des individus sains est de 1*, dans les conditions d'examen où nous nous plaçons. Nous verrons plus

loin quelles modifications pathologiques l'on peut constater dans ce taux de l'alexine.

III. — TECHNIQUE DE LA RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT

A. — QUELQUES TECHNIQUES COURANTES

Pour avoir de la valeur, la réaction de fixation du complément doit remplir trois conditions que nous allons maintenant préciser.

Il faut d'abord laisser à la fixation du complément par les anticorps sur les antigènes une durée suffisante pour qu'elle soit complètement faite lorsqu'on ajoutera le système hémolysable ; sinon l'hémolyse se produirait toujours. Mais, d'autre part, ce premier temps (phase de fixation) doit être limité ; sans quoi, l'alexine, perdant son pouvoir par vieillissement, ne pourrait plus être active lors du deuxième temps (phase d'hémolyse).

Il importe, en second lieu, que la fixation du complément se produise seulement dans le cas où l'antigène et les anticorps spécifiques sont en présence et non pas lorsque l'antigène seul ou le sérum seul sont introduits dans la réaction.

Il est enfin, nécessaire que, lorsque le sérum examiné contient des anticorps, la fixation du complément soit totale, c'est-à-dire qu'il ne reste plus d'alexine libre capable de donner l'hémolyse ; mais il faut cependant que l'hémolyse soit obtenue sûrement, si le complément n'a pas été fixé par des anticorps.

a) Technique habituelle.

La question de la durée des réactions a été diversement réglée, comme nous le verrons peu à peu en précisant le détail des techniques. Généralement, on assigne une à deux heures pour le premier temps, et un quart d'heure à une heure ou même deux heures pour le deuxième temps. La phase de fixation et la phase d'hémolyse peuvent avoir une durée différente l'une de l'autre. Mais il est essentiel que chacune soit déterminée une fois pour toutes, pour chaque expérimentateur, et rigoureusement appliquée, qu'il s'agisse de pratiquer dans son entier une réaction de fixation du complément ou seulement un des dosages préalables qu'elle nécessite.

Ces dosages ont pour but d'éliminer les causes d'erreur signalées plus haut et se font d'habitude dans l'ordre suivant : titrage de l'activité alexique du sérum du cobaye, titrage du pouvoir absorbant de l'antigène, épreuves définitives.

1° Titrage de l'activité alexique du sérum du cobaye. — On le pratique avec un système hémolysable, composé de globules rouges et de sérum hémolytique inactivé, mélangés dans une proportion que détermine une étude préalable. On se rappelle qu'il doit y avoir dans un système hémolysable au moins deux fois l'unité hémolytique. Nous avons expliqué (p. 50) comment est constitué notre système hémolysable.

Dans une série de tubes, on met un volume fixe de

système hémolysable et des quantités croissantes d'alexine. On laisse à l'étuve, à 37 degrés, pendant le temps fixé pour la phase d'hémolyse et on regarde jusqu'à quel tube s'est faite l'hémolyse totale, sans culot, des hématies sensibilisées. On détermine ainsi quelle dose d'alexine est nécessaire pour obtenir ce résultat.

Supposons, pour prendre un exemple, qu'il faille III gouttes de sérum pour hémolyser V gouttes de système hémolysable.

On sait que ARMAND DELILLE¹, appliquant à la réaction de fixation dans la tuberculose les modifications que HECHT² apportait au Wassermann, utilise l'alexine contenue dans le sérum du malade. Quelque satisfaisants que puissent être les résultats ainsi obtenus, nous croyons qu'il est plus sage de suivre la technique classique, à cause des grosses variations que subit l'alexine chez les tuberculeux.

2^o Titrage du pouvoir absorbant de l'antigène.

— On dispose dans une série de tubes la dose d'alexine que vient de déterminer l'essai précédent, et, d'autre part, des quantités croissantes d'antigène. On laisse à l'étuve, à 37 degrés, pendant la durée assignée à la phase de fixation; on ajoute ensuite le système hémolysable, dans les proportions mêmes où il a servi à titrer l'alexine; et on reporte à l'étuve

¹ ARMAND-DELILLE, Simplification de la méthode de déviation du complément à la tuberculine (*Soc. Biol.*, juillet 1909).

² HECHT, Une simplification de la méthode de fixation du complément dans la syphilis (*Wien. klin. Woch.*, décembre 1908).

pour le temps de la phase d'hémolyse. Après quoi on lit les résultats en regardant jusqu'à quel tube s'est faite l'hémolyse totale, sans culot. On voit ainsi quelle est la dose maxima d'antigène que l'on peut employer sans arrêter l'hémolyse.

Supposons, pour prendre un exemple, que ce soit II gouttes d'antigène dilué à un dixième.

3° Epreuves définitives. — On met dans une série de tubes la dose déterminée d'alexine, soit dans l'exemple choisi, III gouttes; plus la dose déterminée d'antigène, soit II gouttes à un dixième; puis successivement I, II, III, IV gouttes de sérum de malade. Après le séjour à l'étuve nécessaire pour la phase de fixation, on ajoute la dose de système hémolysable qui a servi pour les essais préliminaires, soit dans l'exemple présent, V gouttes et on remet à l'étuve pour la phase d'hémolyse.

En plus de ces tubes à réaction, on introduit des tubes témoins, notamment un tube contenant le sérum du malade, plus l'alexine, puis le système hémolysable, mais ne renfermant pas d'antigène. Dans ce tube, l'hémolyse doit toujours se produire, ou du moins on n'est en droit de lire les résultats des tubes précédents que si ce tube témoin a hémolysé.

b) Technique de E. Renaux.

La méthode qu'on vient de lire est employée par E. RENAUX, de Bruxelles, pour pratiquer la réaction de Wassermann. Assistant du professeur

R. VERHOOGEN, et collaborateur du professeur BORDET, E. RENAUX se fit notre initiateur dans la pratique de la réaction de fixation du complément. Nous sommes heureux de le remercier ici de l'amabilité avec laquelle il guida nos premiers essais et de la cordialité avec laquelle il nous accueillit dans son laboratoire privé de biologie clinique.

E. RENAUX¹ a apporté à la réaction de Wassermann deux modifications intéressantes.

L'une est un ingénieux moyen de dosage de cette réaction. Pour atteindre ce but, trois méthodes étaient également possibles : 1° faire varier les quantités d'antigène, pour voir quelle dose il en faut pour saturer les anticorps contenus dans 0 cc. 1 de sérum ; 2° faire porter les changements sur l'alexine pour voir de même combien de volumes d'alexine peuvent être fixés par le sérum du malade ; 3° chercher jusqu'à quelle dilution le sérum du malade fixe le complément en présence de l'antigène syphilitique. Cette dernière méthode seule a donné à RENAUX des résultats satisfaisants et lui permet de constater au cours du traitement spécifique des variations d'intensité de la réaction de Wassermann. A mesure que le traitement progresse, elle baisse peu à peu, tout en restant positive, si bien que l'amélioration du malade échapperait à ceux qui ne pratiqueraient pas cette sorte de dosage de la réaction de Wassermann.

La deuxième modification est une simplification

¹ E. RENAUX, Sur une méthode d'évaluation de l'intensité de la réaction de Wassermann (*Journ. Méd. de Bruxelles*, novembre 1911.)

de technique. E. RENAUX ne fait pas de dosage préliminaire d'alexine, mais, ayant préalablement déterminée, une fois pour toutes, la quantité d'antigène nécessaire, il met en présence cette quantité d'antigène avec une dose fixe de sérum de cobaye (en fait, II volumes) et le sérum du malade; et c'est pendant que s'opère la phase de fixation qu'il étudie l'activité alexique du sérum du cobaye. Il cherche quelle quantité de système hémolysable les II volumes de sérum de cobaye peuvent hémolyser.

C'est avec cette technique de E. RENAUX que nous avons commencé à rechercher les anticorps et les antigènes chez les tuberculeux, d'après les hypothèses que nous avons développées plus haut (p. 34). Nous avons déterminé, une fois pour toutes, quelle dose de pulpe bacillaire, de tuberculine et de sérums antituberculeux nous pouvions employer pour ces expériences. Nous mettions II gouttes d'alexine et, pendant le premier temps de la réaction (phase de fixation), nous cherchions quelle quantité de système hémolysable il fallait employer pour qu'elle corresponde à l'activité alexique du sérum de cobaye utilisé. Un tube témoin ne contenait pas d'antigène; l'hémolyse devait toujours y être obtenue sinon on n'était pas en droit de lire les résultats dans les tubes à réaction.

c) **Pouvoir absorbant.**

Dans ces conditions, il arrivait souvent que l'hémolyse ne se produisait pas dans le tube témoin. C'était

parce que le sérum du malade présentait des propriétés « antagonistes » ou « absorbantes », ainsi qu'on les a diversement appelées.

Cette question de l'antihémolyse est trop vaste pour que nous en retracions ici l'historique. Rappelons seulement que MÜLLER¹, fut le premier à signaler ce phénomène, sur lequel MUIR et BROWNING², puis LIEBERMANN et FENIVESSV³ firent porter ultérieurement leurs recherches. BORDET et PARKER-GAY⁴ font, en 1908, une étude approfondie du mécanisme intime de cette action. Ils opposent leurs conclusions à celles de SACHS⁵. La même année, SANADZÉ⁶ publie un travail d'ensemble sur les causes d'erreur de la réaction de BORDET et GENGOU et insiste tout spécialement sur celle qui résulte du pouvoir antihémolytique des sérums examinés.

En ce qui concerne plus particulièrement la tuberculose, BEZANÇON et DE SERBONNES⁷ insistent sur l'entrave qu'apporte ce pouvoir antagoniste dans les réactions de fixation dans la tuberculose et notent les variations qu'il subit sous diverses influences, celle de la digestion en particulier. C'est en 1910 que CAL-

¹ MÜLLER, *Zentralbl. f. Bakter.*, XXX, 1901.

² MUIR et BROWNING, *Journ. of hyg.*, I, 1906.

³ LIEBERMANN et FENIVESSV. *Pester medic. chirurg. Pressen*, 1907.

⁴ BORDET et PARKER-GAY. L'absorption de l'alexine et le pouvoir antagoniste des sérums normaux (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1908).

⁵ SACHS, *Deut. med. Woch.*, XVIII, 1908

⁶ SANADZÉ, *Causes d'erreur de la réaction de Bordet et Gengou*, (th. Montpellier, 1908).

⁷ BEZANÇON et DE SERBONNES, Remarques sur le pouvoir antagoniste du sérum normal et des diverses substances qui entrent en jeu au cours de la réaction de fixation (*Soc. Biol.*, novembre 1909).

METTE et MASSOL¹ attirent à nouveau l'attention sur cette action inhibitrice du sérum des tuberculeux; ils basent même sur cette propriété une classification des sérums. Signalons aussi les travaux de FROIN² qu'on ne saurait passer sous silence lorsqu'il s'agit d'un détail quelconque des phénomènes d'hémolyse. Tout récemment, enfin, AOKI³ revient encore sur la question du pouvoir absorbant des sérums.

Il ne suffit pas de constater cette action inhibitrice du sérum humain et de se mettre à l'abri de la cause d'erreur qu'elle comporte, en introduisant de nombreux tubes témoins dans la réaction de fixation. Il faut encore chercher à l'éliminer si possible et à faire malgré elle une recherche rigoureuse des anticorps spécifiques. Ce but a été poursuivi par SIVORI en imaginant sa méthode de fixation du complément.

d) Technique de Sivori.

Par leur très intéressante technique SIVORI, CORRADI et CAFFARENA⁴ de Gênes, cherchent à éliminer le pouvoir absorbant du sérum du malade, en lui appliquant le même procédé de dosage qu'aux antigènes. Nous remercions bien vivement le profes-

¹ CALMETTE et MASSOL, *Soc. Biol.*, février 1910.

² FROIN, *Hématolyse et hématogenèse, Bactériolyse et bacteriogenèse*, Paris, Steinheil, 1910.

³ AOKI, Ueber die Beziehung zwischen Komplementbindung und haemolysehemmender Wirkung von Serum normaler und infizierter Tiere (*Zeitschr. f. Imm.*, XII, 1913).

⁴ SIVORI, CORRADI et CAFFARENA, Dimostrazione degli antigeni e degli anticorpi tubercolari nei sieri di tubercolosi col metodo biologico della fissazione del complemento (*Ann. Ist. Maragl.*, V., 1909).

seur SIVORI de nous avoir si amicalement mis au courant de toutes les recherches qu'il poursuit à la Clinique médicale de Gènes et à l'Institut Maragliano; ses enseignements nous ont été d'un précieux secours dans les travaux que nous avons entrepris sur les anticorps tuberculeux.

SIVORI, CORRADI, CAFFARENA opèrent de la façon suivante :

Ils cherchent d'abord quelle dose d'alexine il faut pour hémolyser un volume fixe de système hémolysable, en présence simplement d'eau physiologique; c'est ce qu'ils appellent « l'unité alexique fondamentale ». Puis ils déterminent quelle nouvelle dose d'alexine est nécessaire en présence de l'antigène; puis celle qui est nécessaire en présence du sérum inactivé à étudier.

Soit, pour prendre un exemple, 0 cc. 30 pour le premier dosage, 0 cc. 40 pour le second, c'est-à-dire 0 cc. 10 de plus que pour l'alexine fondamentale; et 0 cc. 45 pour le troisième, c'est-à-dire 0 cc. 15 de plus que pour l'alexine fondamentale.

Ils mettront dans l'épreuve définitive, avec les mêmes volumes d'antigène et de sérum inactivé que lors de ces titrages préliminaires, une quantité de sérum de cobaye qui additionne l'activité alexique fondamentale, soit 0 cc. 30 et le surplus nécessaire pour l'antigène, soit 0 cc. 10 et pour le sérum soit 0 cc. 15; donc en tout 0 cc. 55 d'alexine.

Cette recherche préliminaire, les auteurs génois la pratiquent pour chaque réaction au lieu de s'en tenir à un dosage du pouvoir absorbant des antigènes fait une

fois pour toutes. C'est qu'en effet l'expérience montre de grandes variations de ce pouvoir absorbant d'un essai à l'autre. Nous relevons par exemple dans le travail de SCARSI¹ les chiffres suivants :

	cc.
1 ^{er} Cas. — Unité alexique fondamentale	0,35
Alexine nécessaire en présence du sérum	0,35
— — — — de pulpe	0,50
— — — — de tuberculine	0,45
2 ^e Cas. — Unité fondamentale	0,25
Alexine nécessaire en présence du sérum	0,40
— — — — de pulpe. . . .	0,45
— — — — de tuberculine	0,40
3 ^e Cas. — Unité alexique fondamentale	0,30
Alexine nécessaire en présence du sérum	0,35
— — — — de pulpe	0,45
— — — — de tuberculine	0,40

On voit que dans le troisième cas il faut, en présence de pulpe et de tuberculine, la même dose d'alexine que dans le deuxième cas, bien que l'activité alexique du sérum du cobaye examiné isolément ne soit pas la même dans ces deux expériences. De même encore la différence d'activité alexique fondamentale que l'on constate entre le premier et le second cas et qui est dans le rapport de 7 à 5, ne se retrouve pas identiquement pour la pulpe où elle est comme de 10 à 9, ni pour la tuberculine, où elle est comme de 9 à 8. Des remarques analogues sautent aux yeux pour le pouvoir absorbant du sérum.

Nous avons constaté, nous aussi, de semblables

¹ SCARSI, Le associazioni microbiche nella tubercolosi polmonare studiate col metodo biologico della fissazione del complemento (*Ann. Ist. Maragl.*, V, 1911.)

irrégularités. Elles montrent, comme le faisaient encore remarquer récemment KOTZEVALOFF¹ ou KÜSS, LEREDDE et RUBINSTEIN² que le *pouvoir absorbant n'a rien d'absolu*, mais *qu'il varie avec chaque sérum de cobaye*. De là, la nécessité de doser chaque fois le pouvoir absorbant de chaque substance qui entre en jeu dans la réaction de fixation du complément.

Mais ainsi modifiée, précisée pour ainsi dire, la technique génoise a donné à ses auteurs d'excellents résultats dans leur étude du sérum des tuberculeux et leur a permis notamment de mesurer exactement la richesse en anticorps des sérums thérapeutiques préparés à l'Institut Maragliano. Ils ont constaté, par exemple³ que la bactériolysine fixait le complément en présence de 1 centimètre cube de pulpe bacillaire au cinquième, même à la dilution d'un millionième; ou que le sérum antitoxique donnait cette fixation en présence de 1 centimètre cube de tuberculine aqueuse, même à la dilution d'un dix-millième.

Cette technique a cependant un double inconvénient. Les grandes quantités de sérum de cobaye qu'on arrive à introduire dans la réaction risquent de la fausser; car, outre l'alexine, ce sérum apporte avec lui toute sa richesse, pratiquement inconnue, en anticorps quelconques qui sont capables de jouer un rôle

¹ KOTZEVALOFF. Zur Frage des Titration des Komplements bei des wassermannschen Reaktion, (*Centrabl. f. Bakt.* I, 1914).

² KÜSS, LEREDDE et RUBINSTEIN, Séro-diagnostic de la tuberculose (*Soc. Biol.*, 14 février 1914).

³ SIVORI, CORRADI, CAFFARENA, Sulla valutazione del potere anticorpo del siero antitossico e del siero batteriolitico Maragliano (*Ann. Ist. Maragl.*, V., 1911).

dans l'épreuve définitive. Elle demande du reste un temps si considérable qu'elle n'est guère applicable en clinique puisque, avant l'épreuve définitive déjà longue, il faut consacrer deux heures à chacun des dosages.

Et l'on reste stupéfait devant le labeur que représente le travail de SCARSI¹. Chez 33 malades il a cherché les anticorps vis-à-vis de la pulpe bacillaire, de la tuberculine, d'une émulsion de staphylocoques et d'une émulsion de pneumocoques, tandis que parallèlement il décelait les antigènes à l'aide du sérum bactériolytique et du sérum antitoxique de Maragliano et avec un sérum antistreptococcique, un sérum antidiplococcique et un sérum antistaphylococcique. Il fit ainsi 806 réactions de fixation du complément, précédées chacune du titrage du pouvoir absorbant de chaque antigène et de chaque sérum.

B. — MODIFICATIONS PERSONNELLES APPORTÉES A LA TECHNIQUE

En face de la complexité de la technique de SIVORI, nous avons essayé d'en trouver une plus simple, tout en restant fidèle au principe général de cette ingénieuse méthode, c'est-à-dire, l'emploi de l'alexine à la dose rigoureusement voulue. Cette dose doit suffire à compenser les propriétés antagonistes des produits examinés, mais sans cependant produire forcément l'hémolyse.

C'est à cause de la nécessité logique de cette règle

¹ SCARSI, *loc. cit.* (*Ann. Ist. Maragl.*, V., 1911).

que nous comprenons mal pourquoi l'Ecole de Lille¹ après avoir très soigneusement déterminé la dose d'alexine convenable, en met résolument le double dans l'épreuve définitive.

Dans nos essais de simplification de technique, nous nous sommes inspiré du procédé déjà cité (p. 60) de E. RENAUX qui fait porter les variations nécessitées par l'activité alexique, non pas sur le sérum de cobaye, mais sur le système hémolysable.

Supposons que nous voulions examiner I goutte d'un sérum vis-à-vis de I goutte de tuberculine avec I goutte d'alexine. Nous cherchons combien de gouttes de système hémolysable seront hémolysées, totalement, sans culot, par I goutte d'alexine; soit, pour prendre un exemple, VI gouttes. Nous regardons de même combien de gouttes de système hémolysable seront hémolysées par I goutte d'alexine en présence de I goutte d'antigène; soit II gouttes, le chiffre obtenu. Enfin nous déterminons combien de gouttes de système hémolysable seront hémolysées totalement, sans culot, par I goutte d'alexine, en présence de I goutte de sérum inactivé du malade; soit IV gouttes, le nombre trouvé.

Dans l'épreuve définitive, qui contient I goutte d'alexine, I goutte de sérum du malade et I goutte d'antigène, nous mettons II gouttes de système hémolysable, chiffre le plus petit déterminé précédemment. Et si, dans cette réaction proprement dite, ces

¹ Cf. R. LETULLE, *Etude des réactions humorales dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique de l'infection tuberculeuse* (thèse Paris, 1912, p. 207).

II gouttes ne sont pas hémolysées, c'est bien que la présence simultanée du sérum et de l'antigène a modifié quelque chose dans l'activité de l'alexine, puisque, pris séparément, ni le sérum ni l'antigène n'empêchait l'hémolyse de ces II gouttes.

Notons du reste que le dosage de l'activité alexique du sérum du cobaye pris isolément n'est pas indispensable et de fait nous le supprimons toujours. Déjà P. MAURIAC¹ avait proposé cette modification pour la réaction de Wassermann.

Notre méthode revient ainsi à comparer d'une part l'action qu'ont sur l'hémolyse deux substances considérées séparément et, d'autre part, l'action qu'a sur l'hémolyse la réunion de ces substances. C'est le schéma même de la réaction de fixation du complément, et le fait expérimental qui subsistera, quelle que soit l'explication qu'on en fournisse.

Soit a et b les deux substances à étudier et c le complément, la réaction ne peut-elle pas s'écrire ainsi :

$$a + c + (n \text{ SH}) = \text{hémolyse.}$$

$$b + c (n + 1 \text{ SH}) = \text{hémolyse.}$$

$$a + b + c + (n \text{ SH}) = \text{pas d'hémolyse.}$$

Il nous reste maintenant à donner quelques précisions sur les détails de cette technique, qui a déjà fait l'objet d'une publication antérieure².

Nous suivrons dans cette description l'ordre des

¹ P. MAURIAC, *Le sérodiagnostic de la syphilis* (th. Bordeaux, 1909).

² R. BIOT, Modifications de la technique de la réaction de fixation dans la tuberculose (*Soc. Biol.*, 7 mars 1914).

manipulations et parlerons successivement des points suivants :

- a) Sérum et urine à examiner ;
- b) Alexine ;
- c) Antigènes ;
- d) Anticorps ;
- e) Système hémolysable.

a) Sérum et urine à examiner.

Nous avons dit (p. 51) comment nous recueillons le sang des malades. Les variations journalières que BEZANÇON et DE SERBONNES¹ ont constatées dans la présence des anticorps comme aussi pour les propriétés antagonistes des sérums, rendent absolument nécessaire de faire les prélèvements à heure fixe, et le matin de préférence.

Une fois le sérum transsudé, on l'inactive par séjour à l'étuve à 55 degrés pendant trente minutes.

L'urine du malade doit être recueillie le même jour et à la même heure que le sang, pour que la comparaison entre le sérum et l'urine, au point de vue de leur teneur en anticorps et en antigènes, puisse avoir de la valeur et de l'intérêt.

Nous employons le sérum et l'urine du malade sans les diluer.

b) Alexine.

Conformément à tous les auteurs, c'est le sérum

¹ BEZANÇON et DE SERBONNES, Recherches sur les anticorps tuberculeux (*Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, novembre 1909).

frais de cobaye qui nous sert d'alexine, non seulement à cause de la facilité avec laquelle on se le procure, mais aussi parce que par lui-même il n'est pratiquement pas hémolytique pour les globules de bœuf.

Signalons en passant un curieux détail. Dans les pays comme la Chine¹ où l'on a pas de cobaye, on prend le sérum du rat, bien que son alexine soit plus faible et qu'il soit hémolytique pour les globules de mouton.

Comme nous manipulons en gouttes, un seul cobaye nous suffit généralement. Si l'on prévoit qu'il ne donnera pas assez de sang, il faut de suite en saigner deux, pour n'avoir pas à changer de sérum au cours des opérations. On évitera de prendre les femelles en lactation qui ont peu d'alexine, et on s'adressera de préférence aux cobayes jeunes qui sont plus riches en complément.

Nous avons au début fait des ponctions du cœur. Elles sont parfois difficiles et donnent relativement peu de sang. Aussi avons-nous adopté ensuite le procédé décrit par ARMAND-DELILLE² pour faire des ponctions aseptiques de la carotide du cobaye. On peut vite acquérir une habitude suffisante de l'opération pour la réaliser facilement et l'on obtient ainsi 15 à 20 centimètres cubes de sang. Si l'on prélève une quantité moindre, 10 centimètres cubes environ, le cobaye peut survivre après ligature de la carotide et suture

¹ KOLMER, YUI et TYAU, Concerning the activity and fixability of complement in rat serum (*Journ. of Med. Research*, août, 1913).

² ARMAND-DELILLE, *Technique du diagnostic par la méthode de déviation du complément*, Paris, Masson, 1911.

de la plaie : il peut même servir à nouveau au bout de deux semaines. Mais cela est assez rare, et le cobaye meurt généralement des suites de la saignée.

Aussi, tuer pour tuer, on a avantage à gagner du temps. Nous sacrifions donc le cobaye en l'assommant et nous recueillons le sang qui coule par les narines. Le sang ainsi obtenu est évidemment moins aseptique que lorsqu'il est pris chirurgicalement à la carotide : mais si l'on emploie dans l'après-midi le sérum d'un cobaye tué le matin, on peut ne pas se préoccuper de l'infection.

Nous employons le sérum du cobaye sans le diluer.

c) Antigènes.!

Nous avons expliqué (p. 34) pourquoi il faut chercher simultanément, mais séparément divers anticorps dans le sérum et l'urine des tuberculeux et pour quelles raisons on doit employer à cet effet la pulpe bacillaire et la tuberculine aqueuse.

Nous avons mis en œuvre au début un nombre plus grand d'antigènes : émulsion de bacilles de souches diverses, corps bacillaires de races différentes, corps bacillaires de Hoechst, tuberculines variées (Béranek, Test, Jourdan), exotoxines du bacille ordinaire ou du bacille homogène de S. Arloing, décocté alcalin de bacilles, etc. Ces essais, très intéressants au point de vue expérimental, donnaient en clinique des résultats comparables à nos deux antigènes actuels ; pulpe et tuberculine. Nous nous en tenons donc à ces deux-là, nous réservant de reprendre ultérieure-

ment les recherches plus générales que permet l'usage de toute une gamme d'antigènes.

Donnons quelques détails sur la préparation de la pulpe bacillaire et de la tuberculine aqueuse.

La *pulpe bacillaire* est préparée à Gênes, à l'Institut Maragliano en triturant dans un mortier avec du sable et de l'eau distillée des bacilles lavés plusieurs fois sur filtre. On extrait ainsi les substances endobacillaires. Un litre de pulpe représente 100 grammes de bacilles secs.

Nous diluons la pulpe bacillaire à 1/10 dans l'eau salée physiologique.

La *tuberculine Maragliano ou tuberculine aqueuse* diffère de l'Alttuberkulin de Koch par son mode d'obtention.

Koch prenait les cultures totales, bacilles et bouillon et les réduisait, au bain-marie, au dixième de leur volume. Maragliano ne prend que les bacilles et les lave soigneusement sur filtre avec de l'eau distillée; de la sorte, sa tuberculine, dite aqueuse, ne renferme ni la glycérine dont l'Alttuberkulin contient 50 pour 100, ni les exotoxines que le bacille a élaborées dans le bouillon. La concentration de la tuberculine aqueuse est poussée jusqu'à ce qu'elle tue en vingt-quatre heures le cobaye sain, à la dose de 1 centimètre cube par 100 grammes d'animal.

Nous diluons la tuberculine de Maragliano à 1/20 dans l'eau salée physiologique; ce taux est nécessité par le pouvoir absorbant très élevé qu'elle manifeste.

La pulpe bacillaire et la tuberculine aqueuse présentent de réelles qualités comme antigènes utili-

sables pour la réaction de fixation du complément. C'est d'abord la fixité de leur préparation, puisque la pulpe représente toujours le dixième de son poids en bacilles et que la tuberculine a toujours la même toxicité, expérimentalement contrôlée.

D'autre part, l'une et l'autre, injectées aux animaux, provoquent des réactions de défense et la production d'anticorps. Le sérum des animaux ainsi inoculés peut en effet fixer le complément d'une façon spécifique sur cette pulpe et cette tuberculine.

On peut donc les employer comme antigènes dans les réactions de fixation du complément.

d) Anticorps.

Pour mettre en évidence chez nos malades les antigènes tuberculeux nous nous adressons d'une part à la bactériolysine de Maragliano et d'autre part au sérum antituberculeux de Marmorek.

De même que pour les antigènes, nous avons employé d'abord toute une gamme de sérums: sérum antitoxique de S. Arloing, sérum antitoxique de Maragliano, sérum de Rappin, etc. Mais, là aussi, nous avons constaté que l'on pouvait réduire le nombre des sérums à la bactériolysine et au sérum de Marmorek, sans nuire à l'intérêt des résultats cliniques; les autres essais avaient une portée expérimentale sur laquelle nous reviendrons quelque jour.

La *Bactériolysine de Maragliano* est du sérum de cheval, à qui on inocule des préparations du genre de la pulpe bacillaire. L'Institut génois ne livre mainte-

nant ce sérum qu' « inactivé » dès sa récolte, dans l'espoir d'éviter tout accident d'anaphylaxie chez les malades à qui on l'injecte. Du reste tout dernièrement la préparation en a été modifiée. De très délicates réactions de fixation du complément avaient montré à SIVORI qu'à côté des anticorps la bactériolysine renfermait encore des traces d'antigènes. C'est sans doute à la persistance des antigènes qu'elle devait sa particularité d'agir un peu à la façon des tuberculines, comme l'ont bien mis en lumière les observations de J. TEISSIER et F. ARLOING¹. Pour obvier à cet inconvénient les collaborateurs de MARAGLIANO immunisent maintenant leurs chevaux par voie gastrique ; tous les poisons sont arrêtés de la sorte par le foie qui acquiert par suite une toxicité toute particulière. Ces faits sont à rapprocher des expériences si intéressantes que J. TEISSIER et L. GUINARD² ont publiées sur le rôle du foie comme organe rétentif des toxines et capable d'en diminuer ou au contraire d'en exalter la virulence.

Pour les réactions de fixation du complément, nous employons la bactériolysine diluée à 1/10 dans l'eau salée physiologique ; nous prenons bien soin d'assurer son inactivation par séjour de trente minutes à l'étuve à 55 degrés.

Ses caractères biologiques permettent d'assurer

¹ J. TEISSIER et F. ARLOING, La thérapeutique des maladies tuberculeuses au moyen des sérums spécifiques (*Rapport au VII^e Congrès int. de Tuberc.*, Rome, 1912 ; *Province Méd.*, mars 1912).

² J. TEISSIER et GUINARD, Recherches expérimentales sur les effets des toxines microbiennes et sur quelques influences capables de les modifier (*Arch. de méd. expér.*, novembre 1897).

qu'elle contient bien des anticorps capables de révéler l'existence dans le sérum ou l'urine du malade de poisons endobacillaires. Outre sa richesse en anticorps, que nous discutons précisément ici, mais que les travaux de SIVORI¹ ont bien démontrée, ce sérum a un pouvoir agglutinant de 200 et est nettement doué d'activité bactériolysante. Bien que le fait de la bactériolyse du bacille de Koch soit souvent nié et que même certains auteurs aillent jusqu'à la déclarer *a priori* impossible, nous avons vérifié sa réalité à maintes reprises. Il n'est pas difficile de faire à ce sujet des expériences convaincantes. Il suffit de mettre dans un tube des bacilles de Koch avec de la bactériolysine et de l'alexine. Après séjour de vingt-quatre heures à l'étuve à 37 degrés, on fait des examens comparatifs des deux tubes. Dans le tube témoin les bacilles sont intacts ; ils sont très altérés dans l'autre : ils y ont perdu leur colorabilité et leur acido-résistance ; leur teinte est moins renforçable par le formol² ; et, si l'on poursuit l'expérience, on ne trouve bientôt plus que des granulations bacillaires qui ne peuvent plus contaminer le cobaye ni donner de culture sur les milieux usuels.

Nous sommes donc en droit de demander à la bactériolysine de mettre en évidence des poisons endo-

¹ SIVORI, Sulla valutazione del potere anticorpo del siero antitossico e del siero batteriolitico Maragliano (*Ann. Ist. Maragl.*, V, 1911).

² Cf. C. BIOT, Coloration intensive des bacilles de Koch (*C. R. Assoc. des Anat.*, Lyon, 1901) et F. ARLOING et R. BIOT, Sur la coloration des granulations du bacille de Koch (*Soc. Et. Scien. Tuberc.*, juin 1913).

bacillaires sur lesquels elle puisse fixer le complément.

Le *sérum de Marmorek* est, du fait de sa préparation, un sérum antitoxique. Il est obtenu par inoculation au cheval des toxines de bacilles jeunes, cultivés sur un milieu spécial (sérum leucotoxique de veau mélangé à du bouillon de foie glycérimé).

Son action antitoxique a été si souvent contrôlée en clinique¹ que malgré l'opinion de BAUER², nous le croyons apte à révéler la présence de toxines exobacillaires dans le sérum du malade. Du reste les essais qui ont amené BAUER à sa conclusion sont intéressants à considérer, car ils montrent la délicate spécificité de la réaction de Bordet et Gengou, BAUER en effet, n'a pu obtenir de fixation du complément par le sérum de MARMOREK en présence de tuberculine de Koch et d'émulsion de bacilles ; mais comme ce ne sont pas ces substances que MARMOREK a inoculées aux animaux, il est tout naturel que leur sérum ne contienne pas d'anticorps vis-à-vis de ces produits.

Nous employons le sérum de Marmorek dilué à 1/10 dans l'eau salée physiologique ; nous prenons bien soin de l'inactiver par séjour de trente minutes à l'étuve à 55 degrés.

e) **Système hémolysable.**

Le système hémolysable est le même que pour le

¹ CASTAIGNE et GOURAUD, *La tuberculose*, Paris, Poinat, 1912, p. 80.

² BAUER, Nachweis der Antigene bei der Komplementablenkung den Tuberkulose (*Münch. Med. Woch.*, janvier 1909).

dosage de l'alexine. Sa composition a été expliquée page 50.

**C. — EXEMPLE COMPLET D'UNE RÉACTION
DE FIXATION DU COMPLÉMENT**

Les tableaux suivants donnent un exemple complet des divers essais que comporte la réaction de fixation du complément, pour la recherche de divers antigènes et de divers anticorps, dans le sérum et l'urine des tuberculeux.

Premier essai. — Titrage du pouvoir absorbant du sérum du malade :

Numéros des tubes . . .	1	2	3	4	5
Sérum inactivé, en gouttes.	I	I	I	I	I
Alexine.	I	I	I	I	I

Après une heure d'étuve, nous ajoutons :

Système hémolysable . .	I	II	III	IV	V
-------------------------	---	----	-----	----	---

Nous préférons en effet faire ces dosages en deux temps de chacun une heure, pour qu'ils soient parfaitement comparables à l'épreuve définitive.

Deuxième essai. — Titrage du pouvoir absorbant de l'urine du malade :

Numéros des tubes . . .	1	2	3	4	5
Urine à examiner, en gouttes	I	I	I	I	I
Alexine	I	I	I	I	I

Après une heure d'étuve, nous ajoutons :

Système hémolysable. . .	I	II	III	IV	V
--------------------------	---	----	-----	----	---

Troisième essai. — Titrage du pouvoir absorbant de la bactériolysine.

Numéros des tubes . . .	1	2	3	4	5
Bactériolysine à 1/10,					
en gouttes.	I	I	I	I	I
Alexine	I	I	I	I	I

Après une heure de séjour à l'étuve, nous ajoutons :

Système hémolysable . .	I	II	III	IV	V
-------------------------	---	----	-----	----	---

Quatrième essai. — Titrage du pouvoir absorbant du sérum de Marmorek :

Numéros des tubes . . .	1	2	3	4	5
Sérum de Marmorek à 1/10,					
en gouttes.	I	I	I	I	I
Alexine	I	I	I	I	I

Après une heure de séjour à l'étuve, nous ajoutons :

Système hémolysable. . .	I	II	III	IV	V
--------------------------	---	----	-----	----	---

Cinquième essai. — Titrage du pouvoir absorbant de la pulpe :

Numéros des tubes . . .	1	2	3	4	5
Pulpe à 1/10, en gouttes .	I	I	I	I	I
Alexine	I	I	I	I	I

Après une heure de séjour à l'étuve, nous ajoutons :

Système hémolysable. . .	I	II	III	IV	V
--------------------------	---	----	-----	----	---

Sixième essai. — Titrage du pouvoir absorbant de la tuberculine.

Numéros des tubes . . .	1	2	3	4	5
Tuberculine à 1/20,					
en gouttes.	I	I	I	I	I
Alexine	I	I	I	I	I

Après une heure de séjour à l'étuve, nous ajoutons :

Système hémolysable. . .	I	II	III	IV	V
--------------------------	---	----	-----	----	---

Supposons que nous ayons obtenu les résultats suivants :

En présence de :	Hémolyse totale de :	
Sérum du malade	IV gouttes de système hémolysable.	
Urine du malade	III —	—
Bactériolysine (B.) . . .	VI —	—
Sérum de Marmorek (M.) .	III —	—
Pulpe bacillaire (P.) . . .	IV —	—
Tuberculine (T.)	II —	—

D'après ce que nous avons expliqué, p. 67, sur le nombre de gouttes de système hémolysable qu'il faut mettre dans l'épreuve définitive, nous réaliserons cette épreuve définitive de la façon suivante :

Première série. — Réactions avec le sérum :

Numéros des tubes.	1	2	3	4
Sérum du malade, en gouttes .	I	I	I	I
Substance connue	B. I	M. I	P. I	T. I
Alexine.	I	I	I	I

Après une heure de séjour à l'étuve, nous ajoutons :
Système hémolysable IV III IV II

Nous cherchons de la sorte si le sérum contient :
Des antigènes endobacillaires (tube 1);
Des antigènes tuberculiniques (tube 2);
Des anticorps bacillaires (tube 3);
Des anticorps antituberculiniques (tube 4).

Deuxième série. — Réactions avec l'urine.

Numéros des tubes.	1	2	3	4
Urine du malade, en gouttes .	I	I	I	I
Substance connue	B. I	M. I	P. I	T. I
Alexine.	I	I	I	I

Après une heure de séjour à l'étuve, nous ajoutons :
Système hémolysable III III III II

Nous cherchons de la sorte si l'urine contient :

Des antigènes endobacillaires (tube 1) ;

Des antigènes tuberculiniques (tube 2) ;

Des anticorps bacillaires (tube 3) ;

Des anticorps antituberculiniques (tube 4).

Pour gagner du temps, on peut pratiquer tous les titrages en même temps et faire anticiper l'épreuve définitive sur les titrages :

0 heure. — Mise en train des titrages.

1 heure. — Adjonction du système hémolysable dans les titrages.

1 h. 15. — Mise en train de l'épreuve définitive.

2 heures. — Lecture des titrages.

2 h. 15. — Adjonction dans l'épreuve définitive du volume de système hémolysable qu'on vient de déterminer.

3 h. 15. — Lecture finale.

Ajoutons, pour être complet, que dans les cas où nous soupçonnons que le sérum de cobaye aura une faible activité alexique, au lieu de faire les titrages du pouvoir absorbant avec I, II, III,... gouttes de système hémolysable pur, nous employons des dilutions de ce système à $1/2$, $1/3$, $1/4$,... etc., comme cela se fait pour le dosage de l'alexine du malade.

Telle est notre technique : elle nous paraît avoir une rapidité et une simplicité suffisantes. Elle a en outre l'avantage d'être un schéma général, se prêtant à toutes les applications possibles, puisqu'on prend soin de doser séparément toutes les substances qu'on mettra simultanément dans l'épreuve définitive.

Quant à sa sensibilité, elle nous semble satisfaisante. En effet jusqu'à ce que nous ayons précisé ses détails, nos résultats ont été irréguliers et déconcertants au point même de ne permettre aucune conclusion. Actuellement au contraire, en se conformant rigoureusement aux indications que nous avons données, on peut être sûr des réactions que l'on fait et les appliquer utilement à l'étude des cas cliniques.

TROISIÈME PARTIE

DISCUSSION DE LA VALEUR CLINIQUE DES RÉACTIONS DE FIXATION ET DU DOSAGE DE L'ALEXINE

« Rapprocher les faits pour en tirer des lois, c'est la méthode suivant laquelle toute science se constitue. Seulement, ce qu'il ne faut pas perdre de vue, c'est que les faits bien observés sont seuls les réalités invariables, tandis que les interprétations que nous appelons des lois ne sont que des abstractions ou des manières de voir en rapport avec l'étendue de nos connaissances, et, conséquemment, susceptibles de varier... »

CL. BERNARD.

(*Leçons de Physiologie expérimentale.*
cours de 1854-1855.)

Nous avons appliqué les techniques ci-dessus décrites à un nombre déjà fort important de malades, une centaine environ, hospitalisés pour la plupart à la clinique du professeur TEISSIER ; quelques autres étaient soignés au Sanatorium d'Hauteville et nous sommes heureux de pouvoir remercier le D^r DUMAREST de l'obligeance avec laquelle il nous laissa mettre à contribution ses malades.

De ces observations de sérologie clinique, nous ne retiendrons ici que les plus démonstratives. Nous reporterons à la fin de ce travail, en appendice, l'ex-

posé des cas cliniques dans lesquels les examens biologiques n'ont pas pu être complets, soit parce qu'ils ont été faits avant la mise au point définitive de notre technique, soit parce que l'état du malade n'a pas permis de pratiquer toutes les recherches nécessaires.

Mais s'il est vrai qu'un petit nombre de faits bien étudiés vaut mieux qu'une multitude d'observations incomplètes, nous espérons pouvoir apporter dans la discussion qui va suivre un nombre suffisant de preuves à l'appui de nos hypothèses.

Nous consacrerons un *premier chapitre* à l'étude des antigènes et des anticorps ; et un *deuxième chapitre* à l'étude de l'alexine.

CHAPITRE PREMIER

LES ANTIGÈNES ET LES ANTICORPS TUBERCULEUX

SOMMAIRE

- I. Sens réel des mots « anticorps » et « antigènes ».
 - A. Valeur immunisante des anticorps.
 - B. Anticorps et agglutinines.
 - C. Valeur pathogène des antigènes.
- II. Considérations cliniques.
 - A. Remarques préliminaires.
 - B. Valeur diagnostique des réactions de fixation du complément.
 - a) Les réactions sont négatives chez les sujets indemnes de tuberculose. — b) Les réactions sont positives chez les sujets atteints de tuberculose. — c) Comparaison entre la réaction de Wassermann et la fixation à la tuberculine.
 - C. Nécessité de faire les réactions simultanément avec le sérum et avec l'urine.
 - D. Types divers de fixation du complément.
 - a) Cas de tuberculose améliorée ou guérie. — b) Cas de tuberculose en évolution. — c) Cas de tuberculose grave.
 - E. Albuminurie des tuberculeux.
 - F. Diagnostic de la tuberculose rénale.
 - G. Influence de la glycosurie phloridzique sur les caractères de la réaction de fixation dans les urines.
 - H. Cas cliniques discordants.

Avant de discuter les observations de nos malades, il est un point théorique sur lequel quelques réflexions préliminaires sont indispensables. Est-ce que ce sont vraiment des anticorps et vraiment des antigènes que la réaction de fixation du complément met en évidence ? Autrement dit, avant de chercher à comprendre

quelle valeur clinique peut avoir la présence dans le sérum ou l'urine des malades de ces substances (ou mieux, de ces propriétés), il faut savoir si les anticorps fixant le complément sont réellement doués de propriétés immunisantes, et si les antigènes qu'on rencontre dans le sérum et l'urine ont un pouvoir pathogène réel ?

A la question des anticorps se joint celle du rapport entre la séro-agglutination et la réaction de fixation du complément. Ces trois problèmes seront envisagés tout d'abord.

Puis viendront des considérations cliniques sur la valeur diagnostique et pronostique de la recherche des antigènes et des anticorps dans le sérum et l'urine des tuberculeux.

Quant aux questions d'ordre purement théorique, par exemple la distinction faite par KURT-MEYER¹ entre les parties du bacille qui fixent le complément et celles qui ne le fixent pas, nous ne nous en occuperons pas pour le moment. Elles ne présentent guère d'intérêt clinique, terrain sur lequel nous avons plus principalement fait porter nos recherches.

I. — SENS RÉEL DES MOTS ANTICORPS ET ANTIGÈNES

Bien qu'il soit logique de rechercher chez les malades la présence des antigènes avant de s'occuper des anticorps, nous renverserons l'ordre des faits dans cette

¹ KURT-MEYER, Ueber die Komplementbindenden Bestandteile des Tuberkelbacillus (*Zeitschr. f. Imm.*, XIV, 1913).

discussion sur le sens réel qu'il faut donner aux mots « anticorps » et « antigènes », lorsqu'ils servent à désigner les substances mises en évidence par la fixation du complément. Nous étudierons donc d'abord la valeur immunisante des anticorps, puis leurs rapports avec les agglutinines et enfin la valeur pathogène des antigènes.

A. — VALEUR IMMUNISANTE DES ANTICORPS

La valeur immunisante des anticorps a été très souvent discutée. Elle mériterait à elle seule un long mémoire. Nous nous bornerons à rappeler ici les grandes lignes du débat.

Dès 1901, BORDET¹ écrivait : « Si le sérum d'hommes tuberculeux contient une sensibilisatrice capable de faire absorber l'alexine par le bacille de Koch, on aurait un exemple d'une sensibilisatrice impuissante, ne servant pas à grand'chose. » En 1908, S. COHN² conclut de ses recherches, que l'antituberculine, trouvée par la réaction de fixation du complément, n'est pas une antitoxine. De même, en 1912, MÖLLERS³, SCHIECK⁴, SCHÜRER⁵, distinguent ces

¹ BORDET et GENGOU, Sur l'existence des substances sensibilisatrices dans la plupart des sérum anti-microbiens (*Ann. Inst. Past.*, mai 1901).

² S. COHN, Ueber Komplementbindende Tuberkulose-Antikörper (*Berl. klin. Woch.*, XXVIII, 28, 1908).

³ MÖLLERS, Die spezifische Antikörper in Blutserum tuberkulöser (*Deut. med. Woch.*, XXXVIII, 1912).

⁴ SCHIECK, Ueber die Bedeutung der Komplementbindenden tuberkulöser Antikörper (*Deut. med. Woch.*, XXXVIII, 1912).

⁵ SCHÜRER, Ueber die Bedeutung der Antikörper bei der Tuberkulöser (*Arch. f. klin. Med.*, 1912).

« Reaktionskorper » des vrais anticorps d'immunisation.

Enfin, dans sa thèse, R. LETULLE¹, rapportant les travaux de CALMETTE, intitule un de ses chapitres : « Les anticorps ne sont pas des antituberculines. » Ce serait, d'après lui, de simples témoins de la réaction cellulaire contre la tuberculine. Mais il ajoute quelques lignes plus loin. « Plus les anticorps sont abondants, plus le malade résiste à l'intoxication résultant des produits de sécrétion bacillaire. »

La contradiction qui apparaît entre ces deux opinions successives, l'une basée sur l'expérimentation, l'autre appuyée sur la clinique, ne vient-elle pas des conditions mêmes où les expériences ont été faites ?

Les auteurs ont vérifié que le sérum des malades ou des animaux immuns, quoique riche en anticorps, ne neutralisait pas la toxicité de la tuberculine. Mais nos observations de sérologie clinique nous ont justement montré que les sérums riches en anticorps contiennent très souvent aussi des antigènes. On comprend, dès lors, que l'on ne puisse guère diminuer la toxicité d'un extrait alcoolique de bacilles ou d'une tuberculine, en leur adjoignant ces sérums, puisque, avec les anticorps qui neutraliseraient l'action des poisons, ces sérums apportent de nouvelles doses de toxique.

Aussi les expériences auxquelles nous venons de faire allusion n'infirmen-elles en rien la valeur immunisante des anticorps, et c'est sans doute pour-

¹ R. LETULLE, *Etude des réactions humorales dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique de l'infection tuberculeuse* (thèse Paris, 1912).

quoi, en clinique, R. LETULLE reconnaît que la richesse en anticorps coïncide avec une résistance satisfaisante à l'infection ; et que, d'après CALMETTE¹ « la « tuberculinothérapie ne produira les résultats vraiment utiles qu'on est en droit d'en attendre, que si « l'on se décide à mesurer et à suivre avec précision « ses effets par la recherche et le titrage des anticorps formés dans l'organisme du tuberculeux, au « cours de son traitement ». Nous pourrions rapporter encore ici les conclusions toutes récentes de A. BESREDKA et F. JUPILLE² ; ces auteurs ont montré que les lapins résistaient d'autant mieux à la tuberculose que leur sérum contenait plus d'anticorps.

Du reste, expérimentalement, nous avons déjà dit plus haut (p. 75) que les sérums d'animaux, dans lesquels la réaction de Bordet et Gengou met en évidence des anticorps, avaient une réelle valeur antimicrobienne. Nous avons expliqué, notamment, que la bactériolysine a des propriétés bactériolysantes évidentes, et nous avons assisté à l'Institut Maragliano de Gênes à de belles expériences sur ses propriétés antitoxiques³. Si on injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin 2 centimètres cubes d'extrait alcoolique de bacilles, l'animal meurt en moins de cinq minutes ; mais il résiste parfaitement à cette inoculation si on ajoute à cette dose mortelle 1 centimètre cube de

¹ CALMETTE, *Les médicaments microbiens de la tuberculose*, Paris, Baillière, 1912.

² A. BESREDKA et F. JUPILLE, De la valeur de la réaction de fixation au cours de la tuberculose (*Soc. Biol.*, février 1914).

³ Cf. R. BIOT, Rapport sur un voyage d'études en Belgique et en Italie (*Bull. de la Soc. des Amis de l'Univ. de Lyon*, novembre 1913).

bactériolysine, réactivée au moment même par de l'alexine fraîche de cobaye.

Dans ces conditions, nous croyons que la recherche des anticorps chez le malade est intéressante, puisqu'elle permet de voir si l'organisme se défend.

On peut faire cependant à cette conclusion une objection assez sérieuse. Elle est tirée de la réaction de Wassermann.

Chacun sait que la guérison de la syphilis s'accompagne généralement de la disparition de la réaction de Wassermann, bien que, cependant, le sujet soit immunisé contre la syphilis (nous nous en tenons là-dessus aux données classiques). Si la réaction de fixation du complément décelait de vrais anticorps, son intensité ne devrait-elle pas croître à mesure que la guérison se décide et que le malade marche vers l'immunisation.

HANNS¹, dans sa thèse, a très judicieusement répondu à cette objection. Il a nettement expliqué que la réaction de Wassermann était une chose très différente de la réaction de fixation du complément en matière de tuberculose. Dans la réaction de Wassermann, on prend un antigène très complexe, que du reste l'on peut remplacer par les préparations les plus diverses, sans vicier les résultats. Lorsque au contraire, il s'agit de tuberculose, on emploie des produits spécifiques de composition plus simple, et qui ne sont pas indifféremment substituables les uns aux autres puisque tel malade qui a une réaction positive avec la

¹ HANNS, *Réaction de fixation dans la tuberculose* (thèse Nancy. 1909).

pulpe peut ne pas fixer le complément en présence de tuberculine. Ces différences entre la réaction de fixation dans la tuberculose, qui est d'ordre biologique, et la réaction de Wassermann, qui est probablement d'ordre chimique (lipoïdes), réduisent à néant l'objection que l'on pourrait tirer de la réaction de Wassermann contre la valeur des anticorps. Nous aurons à revenir plus loin sur les relations entre la réaction de Wassermann et la fixation à la tuberculine, lorsque nous parlerons de la valeur clinique des recherches que nous avons faites.

B. — ANTICORPS ET AGGLUTININES

Puisque les anticorps peuvent être considérés comme ayant vraiment une valeur immunisante, on a songé à rechercher quel parallélisme il y avait entre eux et les agglutinines qui sont, au même titre, propriétés défensives des humeurs. S. COHN¹ avait déjà conclu à une différence radicale. Les faits que nous avons observés nous ont montré souvent des divergences entre l'agglutination et la fixation du complément. Il est difficile de citer ici toutes les observations cliniques que nous avons faites à ce sujet ; on pourra, dans les paragraphes suivants, trouver de nombreux exemples de discordance entre les agglutinines et les anticorps. Mais il était nécessaire d'envisager ici même cette question théorique.

Notons, du reste, dès maintenant, que si, dans la

¹ S. COHN, Ueber die durch Komplementbindung nachweisbaren Tuberkuloseantikörper im Blut von Phthisikern (*Beiträge zur Klin. der Tuberk.*, XI, 1908).

majorité des cas, les deux réactions, séro-agglutination et réaction de fixation, ont des résultats concordants, il arrive que ces examens soient contradictoires, et l'on peut trouver des sérums qui agglutinent et n'ont pas d'anticorps, ou réciproquement.

a) **Sérums qui agglutinent et n'ont pas d'anticorps.**

OBSERVATION I

Tuberculose pulmonaire.

Jacques D..., manoeuvre, entré le 2 janvier 1914 à la salle Saint-Augustin, n° 4, quarante ans, sorti en février 1914.

Cliniquement : tuberculose cavitaire des deux poumons. Tuberculose laryngée.

Très rares bacilles de Koch dans les crachats.

Température 38°8.

Gros éthylisme. Le foie déborde de trois doigts les fausses côtes.

Urines : pas d'albumine.

A l'entrée, les réactions biologiques ont donné les résultats suivants :

Glycosurie phloridzique positive.

Réaction de Moriz Weisz très positive.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, $\pm$ 1/15.

Pouvoir alexique + 1.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Le malade est sorti dans un état stationnaire.

Un tuberculeux avéré peut donc très bien avoir une séro-agglutination positive et ne pas présenter

d'anticorps dans son sérum. Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur le sens qu'il faut donner à cette absence d'anticorps dans le sérum. Il s'agit seulement, pour le moment, des rapports entre l'agglutination et la fixation du complément.

Citons encore une deuxième observation où le sérum contient des agglutinines et ne montre pas d'anticorps tuberculeux.

OBSERVATION II

Bronchite de nature indéterminée.

Jacques C..., tonnelier, entré le 13 décembre 1913 à la salle Saint-Augustin, n° 45, vingt-six ans, sorti fin décembre 1913.

Cliniquement : bronchite fétide ; expectoration purulente en nappe deux ou trois fois par jour. Les examens bactériologiques n'ont pas permis de trancher le diagnostic étiologique de cette abondante expectoration. A l'auscultation, râles de bronchite. Rien aux sommets.

A la radioscopie, les sommets sont clairs.

Pas de bacilles de Koch dans les crachats.

Pas de fièvre.

Pas d'éthylisme. Le foie est normal.

Urines : pas d'albumine.

Les examens de laboratoire pratiqués sur le sérum, dès l'entrée du malade, ont donné les résultats suivants :

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, — 1/15.

Pouvoir alexique + 1/4.

Réaction de Wassermann positive.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Le malade sort le 24 décembre 1913 ; son état est stationnaire.

En résumé, un malade atteint d'une bronchite de nature indéterminée, et dont les réactions de fixation étaient négatives au point de vue de la tuberculose, agglutinait cependant le bacille homogène de S. Arloing à 1/5 et à 1/10.

b) Sérums qui ont des anticorps et n'agglutinent pas.

A ces observations où le sérum contient des agglutinines et ne renferme pas d'anticorps tuberculeux, s'en opposent d'autres où il y a des anticorps mais pas d'agglutinines. En voici quelques exemples.

OBSERVATION III

Tuberculose pulmonaire.

Auguste C..., plongeur, entré le 3 janvier 1914, à la salle Saint-Augustin, n° 47, trente-quatre ans.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire. Expectoration mucopurulente avec quelques bacilles de Koch.

Pas de fièvre.

Ethylisme léger. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : leucocytes, colibacilles ; pas de néphrite.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Pouvoir alexique : + 1.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	±
Tuberculine	±
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Sans nous arrêter à signaler maintenant la concordance manifeste chez ce malade entre le pouvoir alexique normal à + 1 et la glycosurie phloridzique positive, nous retiendrons seulement que son sérum contient des anticorps tuberculeux et n'a pas d'agglutinines.

OBSERVATION IV

Tuberculose au début chez une cancéreuse.

Thérèse C..., sans profession, entrée le 3 décembre 1913, à la salle B. Teissier, n° 12, cinquante-huit ans.

Cliniquement : cancer du tube digestif généralisé au foie et au péritoine.

La malade a soigné son fils qui est mort de tuberculose pulmonaire. Elle présente au poumon de la matité et de la diminution des vibrations.

Pas d'expectoration.

Pas de fièvre, pression artérielle 14.

Ethylisme. Le foie est impossible à explorer.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Pouvoir alexique + 1/2.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

OBSERVATION V

Tuberculose pulmonaire.

Marie R..., sans profession, entrée le 27 décembre 1913, à la salle B. Teissier, n° 5, vingt-neuf ans.

Cliniquement : Tuberculose cavitaire du sommet droit. La malade tousse depuis quatre ans ; elle a fait un séjour à Hauteville.

Aggravation en novembre 1913.

Expectoration muco-purulente. Bacilles de Koch dans les crachats.

Température, 38°5.

Pas d'éthylisme. Le foie déborde de trois doigts les fausses côtes.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Pouvoir alexique + 1/5.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Ces deux dernières observations : l'une d'une tuberculose au début, l'autre d'une tuberculose cavitaire, montrent que l'absence d'agglutinines coïncide parfois avec la présence d'anticorps.

Ces quelques faits permettent de conclure qu'il peut y avoir discordance entre la réaction de fixation du complément et la séroagglutination. On ne saurait donc faire un rapprochement entre les propriétés agglutinantes des sérums et les autres propriétés décrites sous le nom d'anticorps.

Du reste la chaleur agit de façon si différente sur les sérums agglutinants et sur les sérums à anticorps que cela suffit à distinguer les deux phénomènes. Les anticorps, pour être actifs, ont besoin de la présence de l'alexine, tandis que les agglutinations se produisent même avec un sérum inactivé.

C. — VALEUR PATHOGÈNE DES ANTIGÈNES

Nous avons envisagé plus haut la question de la valeur immunisante des anticorps. Un problème du même genre se pose pour les antigènes.

Ce que la réaction de fixation du complément met en évidence, est-ce réellement une substance douée de pouvoir pathogène ? et, lorsque nous croyons trouver dans un sérum des poisons endobacillaires et de la tuberculine, ne faisons-nous pas une erreur d'interprétation ? Tout autre produit ne pourrait-il pas donner la même réaction ? C'est ce que CITRON et KLINKERT¹ notamment soutenaient à propos des antigènes révélés dans l'urine par la réaction de Marmorek.

Pour démontrer la valeur pathogène des antigènes trouvés dans le sérum et l'urine des tuberculeux, nous nous servirions des mêmes arguments que nous avons employés plus haut, à propos des anticorps. Il est donc inutile de les exposer à nouveau.

Nous faisons du reste actuellement des expériences

¹ CITRON et KLINKERT, Ueber den biologischen Nachweis lipoider Substanzen durch die Komplementbindungsmethode in Blut und Harn bei Tuberkulose und deren Bedeutung (*Berl. klin. Woch.*, août 1910.

pour montrer que les sérums ou urines qui contiennent des antigènes ont les mêmes propriétés que des solutions de pulpe bacillaire et de tuberculine. Mais il est indispensable d'agir avec des humeurs ne contenant que des antigènes et pas d'anticorps, sinon on retomberait dans la confusion signalée tout à l'heure à propos des anticorps.

D'ailleurs l'observation montre que les sérums ou les urines où nous trouvons des antigènes par la réaction de fixation du complément viennent de malades chez qui l'examen clinique révèle la présence de ces poisons. Nous allons envisager maintenant cette question de la valeur clinique des résultats que nous avons obtenus dans nos recherches.

II. — CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Nous avons déjà expliqué plus haut pour quelles raisons d'ordre théorique il paraissait intéressant de faire chez les malades la recherche simultanée des anticorps et des antigènes dans le sérum et dans l'urine et même de distinguer deux sortes d'antigènes et deux sortes d'anticorps. C'est ainsi que nous avons cherché chez nos malades les poisons endobacillaires et la tuberculine, en même temps que les anticorps proprement bacillaires et les anticorps dirigés contre la tuberculine.

A. — REMARQUES PRÉLIMINAIRES

Nous signalerons d'abord deux points qui nous paraissent intéressants :

1° Ces épreuves faites pour un même malade à quelques jours d'intervalle donnent des résultats identiques, pourvu toutefois que l'on se mette dans les mêmes conditions d'expérience et qu'il ne se soit pas produit de grosses modifications dans l'état clinique du sujet.

Nous avons renouvelé cet effet plusieurs fois et nous avons pu constater que les réactions humérales ont une *constance suffisante* pour qu'il soit légitime de tabler sur elles.

2° Au contraire, d'un malade à l'autre, il y a de grosses différences et la question est justement de les interpréter et d'apprécier la valeur des résultats obtenus.

C'est à cette étude que va être consacré cet article où seront envisagées successivement :

La valeur diagnostique des réactions de fixation du complément ;

La comparaison entre la réaction à la tuberculine et la réaction de Wassermann ;

La nécessité de faire les réactions simultanément avec le sérum et avec l'urine ;

Les divers types de fixation du complément ;

L'albuminurie des tuberculeux ;

Le diagnostic de la tuberculose rénale ;

L'action de la phloridzine sur les réactions urinaires ;

Enfin, des cas cliniques discordants.

**B. — VALEUR DIAGNOSTIQUE DES RÉACTIONS
DE FIXATION DU COMPLÉMENT**

La recherche des antigènes et des anticorps tuberculeux faite avec le sérum et avec l'urine peut rendre de réels services diagnostiques. En effet, cette réaction présente les deux caractères qui assurent sa valeur :

Elle est négative chez des sujets indemnes de tuberculose ;

Elle est positive chez les tuberculeux.

Nous allons donner des observations typiques de l'un et l'autre de ces cas.

**a) La réaction est négative chez des sujets
indemnes de tuberculose.**

OBSERVATION VI

Paraplégie syphilitique.

André F..., forgeron, entré le 27 octobre 1913 à la salle Saint-Augustin, n° 1, cinquante-neuf ans, sorti en janvier 1914.

Cliniquement ; méningo-myélite d'origine syphilitique avec phénomènes de parésie.

Pas d'autres symptômes pathologiques.

Pas de signes de tuberculose.

Pas de température.

Ethylisme modéré ; le foie n'est pas accessible à la palpation.

Urines : pas d'albumine. Le malade a cependant présenté pendant son séjour à l'hôpital des phénomènes de pyurie qui n'ont duré qu'un jour. L'examen bactériologique ne montra pas de microbes dans ces urines purulentes, et l'inoculation au cobaye fut négative.

Traitement : injections intraveineuses de néosalvarsan.

Le malade est parti en janvier 1914, presque parfaitement guéri.

Les examens de laboratoire, pratiqués en décembre, ont donné les résultats suivants :

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Figure d'Arneth 7, — 21, — 39, — 24, — 9. Indice 317.

Réaction de Wassermann positive avec le sérum et positive aussi avec le liquide céphalo-rachidien.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	+

Nous ne signalerons pas la discordance qu'il y a chez ce malade entre la séro-agglutination et la réaction de fixation ; nous avons insisté plus haut sur les divergences possibles de ces deux recherches. D'autant plus que, chez ce malade, la présence des agglutinines est peut-être due aux injections de néosalvarsan, ainsi que l'ont signalé les auteurs lyonnais⁴. Probablement aussi c'est le traitement arsenical qui a donné au malade une figure d'Arneth aussi déviée à gauche. L'indice nucléaire est chez lui de 317, chiffre

⁴ Cf. NICOLAS, P. COURMONT et CHARLET, Développement des agglutinines tuberculeuses chez les syphilitiques pnr les injections de Salvarsan (*Soc. Biol.*, juillet 1912).

A. NICOLAS, P. COURMONT et GATÉ, Production des agglutinines chez les animaux par les injections de Salvarsan (*Soc. Biol.*, juillet 1912).

très élevé, semblable à ceux déjà indiqués par L. THÉVENOT et E. BRISSAUD¹ à la suite des injections de 606.

Mais ce qu'il y a d'intéressant à noter dans cette observation, c'est que les réactions de fixation ont été négatives chez un sujet indemne de tuberculose, sauf cependant un des examens urinaires. Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur ce point.

OBSERVATION VII

Asthme.

Alexandrine B..., confectionneuse, entrée le 16 novembre 1913, à la salle B. Teissier, n° 5, vingt-quatre ans, sortie en décembre 1913.

Cliniquement : Emphysème. Asthme.

Adénopathie trachéobronchique.

Expectoration muco-purulente assez abondante, sans bacilles de Koch, albumino-réaction négative.

Pas de fièvre.

Pas d'éthylisme. Le foie n'est pas senti.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Formule leucocytaire : éosinophiles.

Figure d'Arneth — 5, — 30, — 35, — 25, — 5. Indice 295.

Pouvoir alexique — 1/6.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

¹ L. THÉVENOT et BRISSAUD, Modification des globules sanguins après injections de 606 (communiqué au XII^e Congrès français de Méd., Lyon, 1911).

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Après une médication très simple, la malade sort en excellent état et sans présenter aucun signe clinique qui puisse être attribué à la tuberculose.

Ainsi donc, là encore, réactions de fixation du complément négatives chez une malade qui peut être considérée comme indemne de tuberculose.

OBSERVATION VIII

Ulcère de l'estomac.

Marie B..., garde-malade, entrée le 12 février 1914, à la salle B. Teissier, n° 23, vingt-trois ans.

Cliniquement : Ulcère de l'estomac. Aucun signe de tuberculose.

Glycosurie phloridzique positive.

Pouvoir alexique + 1/3.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Ce qui nous a frappé surtout dans cette observation, ce sont les conditions mêmes dans lesquelles elle a été recueillie. C'est par inadvertance que le sang de cette malade a été envoyé au laboratoire et nous avons eu ainsi une confirmation évidente de la valeur objective des résultats que nous trouvons en faisant la fixation du complément.

b) La réaction est positive chez les sujets atteints de tuberculose.

Aux cas négatifs que nous venons de citer en faveur de la réaction de fixation, s'en opposent d'autres où elle se montre précisément positive chez des malades dont état tuberculeux fut révélé manifestement dans la suite.

OBSERVATION IX

Tuberculose pulmonaire.

Adèle S..., sans profession, entrée le 5 février 1914, à la salle B. Teissier, n° 16, cinquante ans. Morte le 5 mars 1914.

Cliniquement : la malade est entrée pour diabète. En septembre 1913, traumatisme dans la région occipitale qui a entraîné la perte de la connaissance et occasionné une céphalée intense. Un mois après, polyurie, polydypsie, glycosurie (96 grammes par litre). Amaigrissement.

La malade tousse depuis décembre 1913. Expectoration muco-purulente ; pas de bacilles de Koch (examen plusieurs fois répété).

Râles humides au poumon droit.

Température, 37°8. Pression artérielle, 15.

Foie hypertrophié.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Pouvoir alexique + 1/2.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Mort par hémoptysie.

A l'autopsie on constate une cirrhose hépathique et de la dilatation bronchique.

Le pus contenu dans ces dilatations est farci de bacilles de Koch.

On eut de la sorte la preuve anatomique et bactériologique de la valeur diagnostique des réactions de fixation du complément. Alors que les signes cliniques n'étaient pas absolument sûrs, que l'examen des crachats répété plusieurs fois ne montrait pas de bacilles de Koch et que la séro-agglutination restait négative, la présence des antigènes et des anticorps dans le sérum et l'urine permettait d'affirmer l'infection tuberculeuse, que vint du reste confirmer la vérification.

OBSERVATION X

Tuberculose ganglionnaire.

Jean-Marie C..., entré le 3 janvier 1914, à la salle Saint-Augustin, n° 16, trente-cinq ans. Mort le 21 janvier 1914.

Cliniquement : ancien diabétique avec obésité (108 kilo-

grammes). Manifestations polyviscérales d'origine probablement syphilitique.

Albuminurie avec galop, gros cœur.

OEdème des jambes. OEdème du poumon (saignée). Bronchite diffuse.

A l'autopsie, tuberculose ganglionnaire et surrénale.

Glycosurie phloridzique positive.

Réaction de Wassermann positive.

Séro-aglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Pouvoir alexique + 1.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Le malade est mort avec des phénomènes d'œdème du poumon.

A l'autopsie, on constata, outre les lésions prévues du côté du cœur, des reins et des poumons, l'existence de ganglions mésentériques tuberculeux, et d'un tubercule de la glande surrénale droite.

Cette observation est intéressante à plus d'un titre. Le pouvoir alexique élevé du sérum de ce malade sera l'objet de nos discussions quand nous parlerons de l'intérêt pronostique du dosage de l'alexine.

Mais ce qui doit être retenu pour le moment, c'est la sensibilité avec laquelle la réaction de fixation du complément signalait l'infection tuberculeuse d'un malade chez qui les phénomènes cardio-rénaux attiraient plus spécialement l'attention. L'autopsie vint apporter sa confirmation aux résultats des examens humoraux.

Enfin cette observation soulève encore un problème

important sur lequel nous allons maintenant fixer notre attention : ce sont les rapports entre la réaction de Wassermann et la fixation en présence de tuberculine.

c) Comparaison entre la réaction de Wassermann et la fixation à la tuberculine.

La question des relations entre la réaction de Wassermann et la fixation en présence de tuberculine est des plus intéressantes et a été très fréquemment discutée.

Nous avons expliqué déjà, à propos du rôle immunisant des anticorps, les différences d'ordre théorique qui séparaient ces deux réactions.

Cependant MM. BESREDKA et MANOUKHINE ¹, DEBAINS et JUPILLE ², INMAN ³, ont insisté récemment sur les concordances de ces deux réactions chez un nombre considérable de malades. La plupart des sérums qui leur donnaient une réaction de Wassermann positive fixaient aussi le complément en présence de tuberculine.

Nous n'avons pas voulu faire un pourcentage des cas où ces deux réactions concordaient, n'ayant pas systématiquement porté notre attention sur ce point. Mais, parmi les malades dont nous

¹ BESREDKA et MANOUKHINE, De la réaction de fixation chez le tuberculeux (*Soc. Biol.*, 31 janvier 1914).

² DEBAINS et JUPILLE, Sur le séro-diagnostic de la tuberculose (*Soc. Biol.*, 7 février 1914).

³ INMAN, Le pouvoir antihémolytique des sérums humains, en présence de l'antigène de BESREDKA (*Soc. Biol.*, 14 février 1914).

avons recueilli les observations, beaucoup avaient un Wassermann négatif, malgré la présence d'antituberculine dans leur sérum — ou, réciproquement. Nous allons en citer quelques exemples.

L'observation II et l'observation VI sont précisément celles de malades qui avaient une réaction de Wassermann positive et cependant ne donnaient pas de fixation du complément en présence de tuberculine.

De même nous avons parfois cherché si des sérums ou des liquides pleuraux, dans lesquels nous trouvions des antigènes et des anticorps tuberculeux, donneraient une réaction de Wassermann positive. Nous aurons l'occasion de publier plus loin des observations de ce genre, notamment les numéros XIX, XXIX et XXX le lecteur voudra bien s'y reporter.

Mais les résultats obtenus par les auteurs dont nous venons de parler appellent une remarque.

Le sérum des malades qui ont des anticorps tuberculeux a fréquemment un pouvoir absorbant très élevé ; et, si l'on ne prend soin de tenir compte de cette propriété inhibitrice, on court le risque d'obtenir la fixation du complément en présence de n'importe quel antigène, puisque le sérum arrêterait par lui-même l'hémolyse. C'est peut-être à la précision de notre technique sur ce détail particulier que nous devons de n'avoir pas constaté les concordances qui ont frappé d'autres auteurs ¹.

Il n'en est pas moins vrai que souvent les deux réac-

¹ Cf. R. Biot, Modifications de la technique de la réaction de fixation dans la tuberculose (*Soc. Biol.*, 7 mars 1914).

tions coïncident, mais tout porte à croire que les deux affections sont souvent associées chez le même malade.

C'était le cas du néphrétique dont nous avons cité plus haut l'observation (obs. X).

C'est aussi le cas de certains malades comme celle dont nous allons publier l'histoire.

OBSERVATION XI

Erythème polymorphe.

Henriette P..., ménagère, entrée le 18 janvier 1914, à la salle B. Teissier, n° 20, vingt-trois ans, sortie fin janvier.

Cliniquement : syphilis en 1905.

Erythème polymorphe avec taches brunâtres et nombreuses nodosités.

Rien aux poumons.

Pas d'éthylisme.

Urines : pas d'albumine.

Réaction de Wassermann positive.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Guérison rapide par l'iodure de potassium et l'aspirine.

Cette observation est intéressante à cause de la concordance des réactions de fixation tuberculeuse et de la réaction de Wassermann chez une malade atteinte d'érythème polymorphe.

Les discussions classiques sur l'origine spécifique ou

bacillaire de cette affection sont amorcées tout spécialement par des cas comme celui-ci, puisqu'il s'agit d'une syphilitique avérée avec réaction de Wassermann positive et que le traitement ioduré a rapidement amélioré son état. Faut-il se baser sur le vieux principe : *Naturam morborum curationes ostendunt*, et croire que la guérison par l'iodure permet d'affirmer la nature syphilitique de la maladie ? Ou penser simplement que ce médicament a pu agir aussi favorablement sur des manifestations bacillaires ? Ce n'est pas à nous de résoudre ce problème. Il nous suffit que les réactions humérales l'aient posé chez cette malade pour que nous insistions sur l'intérêt qu'elles présentent.

Nous avons obtenu du reste les mêmes résultats chez un jeune homme de seize ans, soigné par le Professeur TEISSIER, et qui a présenté des manifestations d'érythème noueux. Nous avons trouvé chez lui les diverses réactions de fixation tuberculeuses positives, en même temps que la réaction de Wassermann.

C. — NÉCESSITÉ DE FAIRE LES RÉACTIONS SIMULTANÉMENT AVEC LE SÉRUM ET AVEC L'URINE

Nous avons insisté plus haut sur les services diagnostiques que peut rendre la réaction de fixation du complément et nous avons cité quelques observations où ses résultats concordaient parfaitement avec la réalité clinique ou même anatomo-pathologique. A ces succès, il semble que l'on puisse opposer des observations comme celles que nous allons relater maintenant.

OBESERVATION XII

Tuberculose pulmonaire.

Pierre M..., boulanger, entré le 29 novembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 7, cinquante-trois ans.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire à forme subaiguë, probablement par contamination conjugale (la femme du malade est morte, en deux ans, de tuberculose).

Râles dans la fosse sus-épineuse gauche.

Obscurité avec signes d'induration au sommet droit.

Bacilles de Koch dans les crachats.

Température, 38°2. Pression artérielle 12 1/2.

Ethylisme. Pas de modifications du volume du foie.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Figure d'Arneth — 34, — 41, — 19, — 6, — 0. Indice 197.

Pouvoir alexique + 1/4.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Il s'agit là d'un tuberculeux cavitaire indubitable, et cependant son sérum ne renferme aucun anticorps ni aucun antigène. Mais précisément les mêmes réactions faites avec l'urine de ce malade y montrent les antigènes ainsi que les anticorps. On trouve en effet :

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

C'est une preuve péremptoire de l'intérêt des recherches que nous avons faites sur l'urine.

Au cours de nos expériences en effet, le Professeur TEISSIER manifesta le désir que nous recherchions les antigènes et les anticorps dans l'urine des malades, en même temps que dans leur sérum. Il espérait que la comparaison que l'on pourrait faire ainsi serait utile au clinicien.

Une explication préalable est nécessaire au sujet de ces examens pratiqués avec l'urine. Les résultats que nous avons obtenus sont à peu près comparables à ceux de MARMOREK déjà cités p. 18. Si tous nos malades n'ont pas à la fois les anticorps et les antigènes, et parmi eux les deux variétés que nous distinguons, néanmoins, à lire les réponses en gros, on peut tirer de cette technique d'utiles indications pour le diagnostic de la tuberculose chez des malades dont il est difficile de se procurer du sang.

Mais le point le plus intéressant est sans contredit de faire la comparaison entre le sérum et l'urine pour la teneur en anticorps et en antigènes tuberculeux.

Le nombre des réactions que nous avons faites jusqu'ici n'est pas encore suffisant pour que nous puissions avoir sur ces problèmes autre chose que des hypothèses. Mais, de l'examen des faits, il nous semble résulter que les phénomènes se passent de la façon que nous allons maintenant développer.

D. — TYPES DIVERS DE FIXATION DU COMPLÉMENT

L'ensemble des cas cliniques que nous avons observés nous a imposé peu à peu les hypothèses suivantes.

Après l'envahissement de l'organisme par les antigènes, les anticorps apparaissent et la lutte humorale s'engage. Le triomphe des moyens de défense, ou au contraire de l'agresseur, se manifesterá par la guérison ou la mort. Mais la destruction des antigènes dans un organisme qui résiste nécessite ultérieurement leur élimination. N'est-il pas légitime de penser que ce sont les urines, la sueur¹, les crachats, qui se chargent des produits de déchet ?

Autrement dit : quand la présence d'antigènes dans l'urine coïncide avec la présence d'anticorps dans le sérum, il s'agirait de sujets se défendant bien ; au contraire, la présence d'antigènes dans le sérum, sans anticorps correspondant, serait un signe d'insuffisance de la lutte antituberculeuse. Quant au passage des anticorps dans l'urine, il serait explicable par leur non-utilisation, soit parce que l'organisme les produit en trop grande quantité, soit parce qu'il n'est pas à même de les employer. Nous reviendrons du reste sur ce dernier point lorsque nous parlerons de l'alexine.

Des cas cliniques très nets correspondent à ces vues de l'esprit qui sembleraient chimériques si elles avaient d'autre but que d'être des hypothèses. Mais,

¹ Cf. PIÉRY, Virulence et contagiosité de la sueur des tuberculeux (*Bull. Acad. Méd.*, mars 1912).

même erronées, les hypothèses ont leur raison d'être dans les recherches et les discussions qu'elles provoquent. C'est pourquoi nous nous décidons à les publier ici.

Nous allons citer les observations les plus typiques qui puissent servir de preuve à l'appui de nos hypothèses. Comme déjà précédemment, nous ne retiendrons que les plus démonstratives, et renvoyons à la fin du volume toutes celles qui ne sont pas complètes et n'ont pas de ce fait la même force convaincante.

Nous n'envisagerons bien entendu, dans la discussion, que les questions relatives aux antigènes et aux anticorps. Tout ce qui concerne l'alexine sera, en effet, étudié dans le chapitre II de cette troisième partie.

Nous examinerons successivement les résultats que donnent les réactions de fixation du complément :

Chez d'anciens tuberculeux guéris ou chez des malades améliorés ;

Chez des tuberculeux dont les lésions sont en évolution ;

Enfin chez des tuberculeux pour qui le pronostic est fatal.

a) Cas de tuberculose améliorée ou guérie.

Chez les tuberculeux améliorés ou même chez des sujets ayant présenté jadis des symptômes de tuberculose et actuellement bien guéris, l'expérience révèle la présence dans le sérum des anticorps bacillaires et de l'antituberculine, tandis qu'on n'y trouve pas ou peu d'antigène. Les observations suivantes sont démonstratives à ce point de vue.

OBSERVATION XIII

Ancien tuberculeux guéri.

Joseph G..., forgeron, vingt-sept ans (observation publiée dans le Rapport de J. Teissier et F. Arloing au Congrès de Rome) (1).

Cliniquement : en 1909, tuberculose pulmonaire avec induration du sommet gauche, début de ramollissement du sommet droit : beaucoup de bacilles de Koch dans les crachats. Tuberculose laryngée. Mauvais état général. La température se maintient entre 38 et 39 degrés.

Traitement spécifique. En six semaines, les injections de bactériolysine donnent un arrêt manifeste de l'évolution des lésions ; augmentation de poids de 3 kilogrammes ; la température se régularise autour de 37°5.

Après dix-huit mois de traitement, on peut affirmer la guérison. Le malade reprend son travail ; et sa femme met au monde deux enfants bien portants, alors que les précédents étaient tous morts de méningite tuberculeuse.

En janvier 1913, excellent état général.

Séro-agglutination + 1/50.

Figure d'Arneth — 18, — 26, — 36, — 18, — 2. Indice 260.

En octobre 1913, excellent état général.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination + 1/20, $\pm$ 1/30.

Pouvoir alexique + 1.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	$\pm$
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

¹ J. TEISSIER et F. ARLOING, La thérapeutique des maladies tuberculeuses au moyen des sérums spécifiques (*Rapport au VII^e Congrès internat. de Tuberc.*, Rome, 1912; *Prov. méd.*, mars 1912).

Ce malade est bien un exemple très net de ce que nous disions. Guéri d'une tuberculose déjà ancienne qui, depuis, n'a plus donné de manifestation, il n'a pas dans son sérum d'antigène tuberculine et n'y a que peu de poisons endobacillaires, puisque la réaction est douteuse. Mais il a, par contre, des anticorps bacillaires et antituberculeux, un haut pouvoir agglutinant et un bon indice d'Arneth.

OBSERVATION XIV

Ancien tuberculeux guéri.

Lucien C..., manœuvre, entré le 26 décembre 1912, à la salle Saint-Augustin, n° 40, cinquante-huit ans.

Cliniquement : insuffisance mitrale d'origine traumatique (coup de timon au niveau du mamelon gauche suivi d'hémoptysies).

Tuberculose pulmonaire consécutive ; râles éclatants dans tout le poumon gauche, surtout sous la clavicule.

Très nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

Température 38°5.

Pas d'éthylisme. Le foie est normal.

Urines : pas d'albumine.

A cette époque, ses réaction étaient :

Glycosurie phloridzique nulle.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, $\pm$ 1/15.

Figure d'Arneth — 18, — 40, — 36, — 6, — 0. Indice 228.

Sous l'influence du traitement spécifique (bactériolysine de Maragliano) le malade voit son état s'améliorer. En novembre 1913, les signes cliniques se sont amendés : plus de souffle, plus de fièvre, plus de bacilles (plusieurs inoculations de crachats sont négatives).

Urines : pas d'albumine.

A cette amélioration clinique correspond une transformation de ses réactions biologiques.

Glycosurie phloridzique forte.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15, $\pm$ 1/20.

Figure d'Arneth — 10, — 35, — 35, — 15, — 5. Indice 260.

Pouvoir alexique + 1.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	$\pm$
Tuberculine	$\pm$
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	$\pm$
Tuberculine	$\pm$
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Ainsi ce malade, chez qui l'on a pu obtenir la guérison de la tuberculose, présente actuellement le type des réactions favorables : peu d'antigènes dans le sérum et dans l'urine avec, au contraire, présence des anticorps.

OBSERVATION XV

Sujet vacciné.

Henri V..., employé des postes, non hospitalisé, trente ans.

En 1912, respiration saccadée aux deux sommets en avant.

En mars 1912, on fait au malade une application de vaccin Maragliano.

En mai 1912, séro-agglutination + 1/20 + 1/30.

Figure d'Arneth — 18, — 33, — 34, — 12, — 3. Indice 249.

En novembre 1912, figure d'Arneth — 27, — 37, — 30.
— 6, — 0. Indice 215.

En avril 1913, mêmes signes cliniques. Poids identique.

En octobre 1913, les symptômes sont restés les mêmes.

Séro-agglutination + 1/15, + 1/20.

Figure d'Arneth — 10, — 45, — 25, — 20, — 0. Indice 255.

Réaction de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	±
Tuberculine	±
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

En mars 1914, les signes cliniques restent les mêmes.

Baisse du pouvoir agglutinant — 1/5.

Mais les autres réactions restent excellentes. Glycosurie phloridzique positive.

Pouvoir alexique — 1/6.

Figure d'Arneth 8, — 35, — 36, — 21, — 0.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	±
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Cette observation est absolument comparable à la précédente, au point de vue des réactions de fixation du complément. L'urine et le sérum n'ont que peu ou pas d'antigènes, mais par contre sont riches en anticorps.

OBSERVATION XVI

Tuberculose ancienne guérie (2).

Louis C., manœuvre, entré le 21 novembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 16, vingt-huit ans, sorti le 15 décembre 1913.

Cliniquement : tuberculose ancienne (à vingt et un ans) apparemment bien guérie. Nouvelle poussée au sommet gauche.

A la radioscopie : sommets gris, chaîne ganglionnaire.

Pas de bacilles de Koch dans les crachats.

Pas de fièvre. Pression artérielle 12.

Pas d'éthylisme. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Figure d'Arneth — 10, — 40, — 25, — 20, — 5. Indice 270.

Pouvoir alexique + 1/3.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	±
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	±
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	±
Antituberculine.	+

Le malade quitte le service, amélioré par le repos.

Il ne s'agit plus là de guérisons aussi évidentes que pour les observations XIII et XIV. Mais, aussi, les

réactions humorales ne sont plus aussi satisfaisantes. On constate de la tuberculine dans l'urine, et les anticorps bacillaires ne sont plus que douteux dans le sérum et dans l'urine. Ne serait-ce pas à cette insuffisance des moyens de défense qu'a été due la rechute pour laquelle le malade fit un séjour dans le service ? Quoi qu'il en soit, l'ensemble de ces cas ne forme-t-il pas un faisceau suffisant de preuves en faveur de ce que nous disions : les malades améliorés ou les anciens tuberculeux guéris ont des anticorps ; ils n'ont plus que peu ou même pas d'antigènes.

b) Cas de tuberculose en évolution.

Les réactions de fixation du complément pratiquées dans des cas de tuberculose en évolution donnent différents résultats, suivant le stade de la maladie et suivant sa localisation. Nous allons donner des observations de tuberculose au début, et de tuberculose en évolution où se manifeste la lutte de l'organisme.

OBSERVATION XVII

Tuberculose au début.

Pauline J..., repasseuse, malade non hospitalisée, vingt-quatre ans.

Cliniquement : asthénie. Hérité nerveuse et tuberculeuse. Chances de contamination tuberculeuse récente. Adénite axillaire suppurée du côté gauche.

Obscurité légère des sommets. Pas d'expectoration.

Urines : pas d'albumine.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/5.

Figure d'Arneth 16 — 52, — 16, — 12, — 4. Indice 236.
Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons andobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	$\pm$
Antituberculine.	$\pm$

Dans ce cas, il y avait des antigènes et pas d'anticorps. C'est, à notre avis, l'indice d'une imprégnation tuberculeuse commençante et des faits de ce genre sont intéressants à rapprocher des observations XIII et XIV, dans lesquels au contraire c'étaient les antigènes qui étaient douteux et les réactions d'anticorps sûrement positives.

Nous aurons, d'autre part, l'occasion de retrouver plus loin parmi les formes graves de la tuberculose des observations comme celle-ci, où l'on constatera l'absence d'anticorps, malgré la présence des antigènes. Nous pensons en effet que ce type de réaction (pas d'anticorps, mais des antigènes) peut se trouver au début de l'infection tuberculeuse, comme dans les périodes ultimes. Faut-il dire alors que le clinicien ne puisse tirer aucun profit de ces réactions ? Non, mais il lui reste à les interpréter, à les rapprocher des autres symptômes pour trouver quel sens exact il faut leur donner.

OBSERVATION XVIII

Tuberculose au début.

Charlotte G..., domestique, entrée le 26 décembre 1913, à la salle B. Teissier, n° 2, dix-neuf ans, sortie le 25 janvier 1914.

Cliniquement : cystalgie consécutive à une castration totale, et reconnue d'origine bacillaire à la cystoscopie (D^r Gauthier).

Antécédents héréditaires et collatéraux très chargés au point de vue de la tuberculose.

Soupçon de tuberculose au sommet droit (diminution de l'inspiration).

Pas d'expectoration.

Pas de fièvre, pression artérielle 13.

Pas d'éthylisme. Le foie est normal.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Figure d'Arneth — 18, — 27, — 38, — 14, — 4. Indice 258.

Pouvoir alexique + 1/2.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Le malade sort après avoir subi une série de traitements locaux qui n'ont guère donné de résultats au point de vue de la cystalgie.

La présence simultanée des antigènes et des anticorps dans le sérum et l'urine (à l'exclusion des poisons endobacillaires dans le sérum) traduit un état de lutte entre les éléments pathogènes et les produits de défense.

OBSERVATION XIX

Tuberculose en évolution.

Charles M., lithographe, entré le 10 novembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 6, quarante-cinq ans.

Cliniquement : pachyméningite cervicale pottique. Lésions ulcéreuses du sommet gauche.

Amaigrissement.

Bacilles de Koch dans les crachats.

Pas de fièvre. Pression artérielle 14.

Ethylisme moyen. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination + 1/5, — 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth — 10, — 35, — 45, — 10, — 0. Indice 255.

Pouvoir alexique + 1/3.

Réaction de Wassermann négative.

Réactions de fixation de complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Le malade retire une amélioration relative de son séjour à l'hôpital ; tendances ankylosantes de l'épaule gauche.

Comme dans l'observation précédente, nous avons ici la présence simultanée des antigènes et des anti-

corps dans le sérum et l'urine, à l'exception de la tuberculine qui manque dans le sérum.

Le passage des anticorps dans l'urine est un fait assez curieux, et dont l'examen offre un grand intérêt. Nous considérerions volontiers que lorsque la présence des anticorps dans l'urine coïncide avec leur existence dans le sérum, il s'agit d'une élimination « par surplus » : l'organisme produit plus de produits de défense qu'il n'est nécessaire ; aussi le rein en élimine-t-il une partie.

Mais il est des cas où le phénomène a une tout autre signification, parce que les anticorps ne se trouvent que dans l'urine, tandis que le sérum ne contient que des antigènes. Cela se voit dans des formes graves de tuberculose ; nous allons en donner des exemples.

c) Cas de tuberculose grave.

Dans les observations suivantes, la présence des anticorps dans l'urine nous paraît être un indice de pronostic grave, parce qu'ils ne se rencontrent pas dans le sérum.

Il se produit là, évidemment, un curieux phénomène, et l'on comprend difficilement comment l'urine contient des substances que le sérum ne renferme pas.

Lorsqu'il s'agit des antigènes, on pourrait penser à une *formation locale* de ces poisons fixant le complément ; nous discuterons plus loin cette question à propos de l'albuminurie des tuberculeux. Mais l'inter-

prétation est plus délicate lorsqu'il s'agit des anticorps présents dans l'urine et absents dans le sérum. Nous avons expliqué plus haut (p. 87), que nous croyons être réellement en présence d'anticorps, et non de substances chimiques plus ou moins complexes, « Reaktionskorper », lipoides, etc.

Ne pourrait-on pas admettre, que dans des cas de ce genre, les malades n'utilisent pas les anticorps et les éliminent au fur et à mesure de leur production?

Une première observation va nous permettre de mettre ce fait bien en évidence, parce que c'est au cours même de son séjour à l'hôpital que l'état de la malade a empiré, et qu'ainsi nous avons pu voir se produire chez elle des modifications humorales intéressantes.

OBSERVATION XX

Pleurésie au cours d'un mal de Pott.

Marie D..., domestique, entrée le 7 octobre 1913, à la salle B. Teissier, n° 9, vingt-deux ans.

Cliniquement : mal de Pott lombaire, portant sur les II^e. III^e et IV^e vertèbres.

Douleurs en ceinture. Pas d'anesthésie.

A l'entrée, rien aux poumons. Pas d'expectoration.

Température, 37°8. Pression artérielle, 16.

Pas d'éthylisme. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique diminuée.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth — 20, — 34, — 36, — 8, — 2. Indice 238.

Pouvoir alexique + 1/3.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	±
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	+

En mars 1914, pleurésie gauche avec point de côté et élévation de la température à 38 degrés.

Augmentation des douleurs en ceinture.

A ce moment, les réactions humorales ont été les suivantes :

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	±
Tuberculine	±
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Les modifications constatées du côté du sérum nous paraissent très démonstratives, puisqu'on constate la disparition des anticorps et l'apparition légère des antigènes. De même, alors que l'urine ne contenait que peu ou pas d'antigènes, on les y rencontre maintenant, et on y trouve aussi les anticorps.

Il restera à déterminer si, en pareil cas, il faut

admettre une origine locale des anticorps ; d'autres observations, publiées ci-dessous, semblent plaider en faveur de cette opinion.

Ou bien, devra-t-on penser que les anticorps sont, pour une raison ou pour une autre, masqués dans le sérum ; nous aurons l'occasion de revenir sur cette hypothèse, à propos de l'influence de la glycosurie phloridzique sur les réactions de fixation.

Toujours est-il, qu'ici l'on trouve, chez une malade qui résiste mal, des antigènes dans le sérum, sans anticorps correspondants.

OBSERVATION XXI

Tuberculose pulmonaire avec néphrite.

Marie B..., fleuriste, entrée le 24 novembre 1913, à la salle B. Teissier, n° 14, vingt-sept ans, morte en janvier 1914.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire datant de 1901 avec hémoptysies ; séjours à Hauteville ; traitement par le bouillon filtré de S. Arloing.

La malade se maintient dans un état relatif de santé jusqu'en 1912.

En 1913, cavene du sommet droit, induration du sommet gauche. Nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

A la radioscopie, obscurité du sommet droit, grosse chaîne ganglionnaire bilatérale.

Température, 38 degrés. Presion artérielle, 12.

Pas d'éthylisme. Le foie est volumineux ; il déborde de trois doigts les fausses côtes.

Urines : 4 gr. 80 d'albumine par vingt-quatre heures, cylindres.

Perméabilité rénale suffisante : diurèse, 2.560 ; $\frac{\Delta}{\sigma}$ 1,28. Constante d'Ambard, 0,08.

Inoculation des urines négative.

Glycosurie phloridzique nulle.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15, $\pm$ 1/20.

Figure d'Arneth — 25, — 50, — 20, — 5, — 0. Indice 205.

Pouvoir alexique — 1/6.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

La malade quitte le service avec un œdème des jambes persistant et sans amélioration par le sérum de veine rénale.

Elle meurt quinze jours après sa sortie de l'hôpital.

Nous aurons l'occasion de nous occuper à nouveau de cette observation lorsque nous discuterons les questions relatives à l'alexine. Elle est, en effet, un cas typique d'insuffisance alexique par défaillance du foie, ayant entraîné la mort dans un délai très bref. Mais ce qui nous préoccupe pour le moment, c'est l'absence d'anticorps dans le sérum de cette malade qui contient, au contraire, les antigènes ; et c'est précisément dans cette insuffisance des moyens de défense qu'il faut chercher, selon nous, la cause de l'évolution rapidement mortelle de cette tuberculose.

Un autre point est intéressant à relever : cette observation nous semble démontrer le rôle pathogène des produits que nous mettons en évidence par

la réaction de fixation du complément. Quand bien même les expériences des bio-chimistes viendraient à démontrer que les substances qui fixent le complément en présence de bactériolysine ou de sérum de Marmorek, ne sont pas autre chose que des lipoides, il n'en resterait pas moins que la réaction de BORDET constitue un excellent moyen de surveiller l'infection bacillaire chez un sujet donné.

Enfin, l'histoire de cette malade soulève la question de l'albuminurie chez les tuberculeux et des rapports qui unissent les lésions rénales à la présence d'antigènes dans l'urine.

Nous allons envisager maintenant ce problème.

E. — ALBUMINURIE DES TUBERCULEUX

A l'occasion de la dernière observation que nous venons de citer, on peut se demander si l'albuminurie, constatée chez cette malade, n'est pas due aux altérations que feraient dans le rein les poisons tuberculeux, en filtrant à travers son épithélium ?

Nous ne saurions traiter ici, même dans ses grandes lignes, le problème du rein chez les tuberculeux. Dans un livre, actuellement en préparation, J. TEISSIER et F. ARLOING exposeront l'ensemble des travaux expérimentaux et des observations cliniques concernant ces questions.

Rappelons brièvement qu'à côté de la tuberculose rénale, il existe des lésions plus discrètes, moins connues peut-être et cependant plus intéressantes pour le médecin. Ce sont celles que présentent les tubercu-

teux pulmonaires, quels qu'ils soient. De même que le foie se trouve lésé dans son fonctionnement par les poisons tuberculeux, le rein subit des altérations, durables ou momentanées, dues aux toxines bacillaires.

L'expérimentation a montré à S. ARLOING, RODET. J. COURMONT¹, ce que l'injection de tuberculine produisait sur le rein des animaux. Ils ont obtenu des résultats comparables à ceux qu'avaient donnés chez l'homme les injections de tuberculine faites au moment de la découverte de la « lymphé » de Koch². Dans un cas comme dans l'autre, les symptômes d'albuminurie grave avec polyurie ne sont dus qu'à une action toxique et irritante. Mais les reins ne présentent pas de tubercules³.

Ne pourrait-on pas dire que l'observation que nous avons publiée sous le numéro XXI est une répétition de celle de CHAUFFARD, ou des expériences de S. ARLOING, et que la constatation d'antigènes tuberculeux dans l'urine est un point important de l'examen clinique des tuberculeux pulmonaires.

Le cas clinique suivant en est un exemple très net.

OBSERVATION XXII

Tuberculose pulmonaire avec néphrite.

Joséphine G..., domestique, entrée le 17 novembre 1913, à la salle B. Teissier, n° 6, trente ans, sortie en décembre 1913.

¹ S. ARLOING, RODET, J. COURMONT, *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, Paris, 1891.

² Cf. CHAUFFARD, *Bulletin médical*, 1892.

³ Voir aussi la thèse récente de LÉON-KINDBERG, *Etude sur le rein des tuberculeux* (th. Paris, 1913).

Cliniquement : tuberculose pulmonaire depuis un an avec caverne du sommet gauche et induration du sommet droit. Ulcération des deux cordes vocales et infiltration des aryténoïdes.

Amaigrissement de 10 kilogrammes.

Température, 37°4. Pression artérielle, 11.

Pas d'éthylisme. Le foie déborde de 1 doigt les fausses côtes.

Urines : albumine, cylindres granuleux. Perméabilité rénale bonne ; constante d'Ambard, 0,08.

Inoculation des urines négative.

Glycosurie phloridzique positive.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth 40, — 35, — 20, — 5, — 0. Indice 190.

Pouvoir alexique + 1/2.

Réactions de fixation de complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Malgré son mauvais état général et ses réactions humorales défavorables, la malade supporte assez bien ses lésions et sa néphrite.

Cette observation mérite, à plusieurs titres, de retenir notre attention.

Elle est une preuve de plus de la possibilité d'avoir des antigènes et des anticorps dans l'urine seule,

puisque le sérum de cette malade ne donne aucune réaction de fixation du complément. Aussi est-on amené à se demander si, dans ce cas, les antigènes et les anticorps n'ont pas une origine locale. Nous reparlerons de ce problème et le discuterons plus loin, en étudiant l'influence de la phloridzine sur l'élimination des antigènes et des anticorps tuberculeux.

Mais il faut remarquer surtout que cette néphritique avait des antigènes tuberculeux dans l'urine. Est-ce à leur passage à travers le rein qu'était due son albuminurie ? Tout autorise à le croire.

Signalons, notamment, que l'inoculation de ses urines au cobaye a été négative, comme aussi celle urines de la malade n° XXI, de telle sorte que l'on doit éliminer chez elle l'hypothèse de la bacillurie. Nous n'insisterons pas plus longuement sur ces faits, car nous pensons qu'ils sont suffisamment démonstratifs pour prouver que la présence des antigènes dans l'urine n'est pas forcément fonction de bacillurie et de bacillémie. Nos observations s'opposent ainsi aux conclusions de DEBRÉ et PARAF¹.

D'autant qu'il est possible, ainsi que nous l'avons déjà signalé², de trouver dans l'urine tous les types de fixation, — et cela avec ou sans albuminurie.

Nous avons vu (obs. XIV) des sujets dont l'urine ne renferme que très peu d'antigènes, mais contenait des anticorps très nets.

¹ DEBRÉ et PARAF, La réaction de l'antigène appliquée à l'étude de certains syndromes néphrétiques (*Soc. Biol.*, 28 février 1914).

² F. ARLOING et R. BIOT, Recherche des anticorps et des antigènes dans l'urine des tuberculeux (*Soc. Biol.*, 21 mars 1914).

L'observation XXI, au contraire, montre qu'une urine peut avoir des antigènes, sans anticorps.

Quant à la présence d'albumine, elle est des plus variables, même dans des urines donnant des réactions d'antigènes positives.

Que l'on compare, par exemple, parmi les observations déjà citées, les numéros XII et XXII. Il s'agit, dans un cas comme dans l'autre, de tuberculeux cavitaires. Ni l'un ni l'autre n'ont d'anticorps ou d'antigènes dans le sérum. Tous deux ont dans les urines les poisons endo-bacillaires, la tuberculine, les anticorps bacillaires et l'antituberculine. Et cependant, le premier (XII) n'a pas d'albumine, tandis que la seconde (XXII) est atteinte de néphrite.

On voit par là combien la question est complexe, délicate, et l'on comprendra que nous nous contentions de poser des problèmes que seule une étude de plusieurs années permettra de résoudre.

Du reste, on rencontre aussi des malades qui sont albuminuriques et dont les urines contiennent des antigènes, en quantité peu considérable, il est vrai : les réactions sont douteuses ou ne sont positives que pour l'un des deux antigènes cherchés. Nous allons en citer des exemples.

OBSERVATION XXIII

Tuberculose au début.

Ernest K..., menuisier, entré le 12 novembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 5, quarante-neuf ans, sorti fin mars 1914.

Cliniquement : pleurésie droite en 1910, depuis laquelle le malade continue de tousser. Hémoptysies en 1911. Actuelle-

ment, obscurité au sommet gauche avec de rares bacilles de Koch dans les crachats.

A la radioscopie, traînées ganglionnaires marquées, surtout à gauche.

Température, 38 degrés. Pression artérielle de 17/19.

Pas d'éthylisme. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : albuminurie.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination + 1/5, — 1/10, — 1/15.

Examen du sang : hématies, 4.530.000 ; leucocytes, 4.500, dont lymphocytes 24 %, mononucléaires 2 %, polynucléaires 74 %.

Figure d'Arneth 14, — 48, — 20, — 15, — 3. Indice 245.

Pouvoir alexique + 1/2.

Réactions de fixation de complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	$\pm$
Antituberculine	+

Le malade sort amélioré.

Sans revenir, à propos de ce malade sur la parfaite concordance qu'il révèle entre l'état clinique et l'examen du sérum (pas d'antigènes, mais bien des anticorps), nous ne retiendrons que la présence dans son urine de tuberculine, coïncidant avec de l'albumine.

OBSERVATION XXIV

Tuberculose au début.

André C..., vernisseur, entré le 17 novembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 34, vingt-cinq ans.

Cliniquement : pharyngite granuleuse.

Pas de bronchites anciennes. Poumons indemnes.

A la radioscopie, sommet gauche un peu opaque ; chaîne ganglionnaire bilatérale.

Pas de fièvre. Pression artérielle, 12.

Ethylisme probable. Le foie est normal.

Urines : pas de sucre, traces d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination + 1/5, $\pm$ 1/10, — 1/15, le 24 novembre 1913, et + 1/5, + 1/10, + 1/5, le 5 décembre 1913.

Intradermo-réaction faiblement positive.

Pouvoir alexique + /14.

Réactions de fixation du complément .

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	$\pm$

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	$\pm$
Tuberculine	$\pm$
Anticorps bacillaires	$\pm$
Antituberculine.	—

Ne pourrait-on pas, à propos de ces deux malades, parler de l'albuminurie favorable, question à laquelle est attaché le nom de notre maître, le professeur

J. TEISSIER¹. Ne pourrait-on pas penser aussi aux cas d'albuminurie prétuberculeuse, dont la pathogénie a été bien étudiée par J. TEISSIER et F. ARLOING².

Le « point capital », parmi les caractères de l'albuminurie prétuberculeuse que décrivent ces auteurs, est « sa disparition au moment où s'établit une localisation pulmonaire bacillaire ». Ce phénomène nous semble parfaitement explicable si l'on admet que c'est le passage des antigènes à travers le rein qui cause l'albuminurie chez les tuberculeux comme chez les prétuberculeux. Cette albuminurie vient-elle à cesser, il faut craindre que les antigènes, restant dans l'organisme, n'y causent de sérieux ravages, si la thérapeutique est impuissante à les détruire.

Il resterait à déterminer quels caractères biologiques distinguent, d'une part, l'élimination d'antigènes avec albuminurie que nous tendons à interpréter comme un symptôme « favorable » ; et d'autre part, l'albuminurie grave avec présence d'antigènes, comme nous l'avons constaté dans les observations XXI et XXII. Ce sont là des sujets de recherche que nous nous proposons d'aborder ultérieurement.

F. — DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE RÉNALE

On vient de voir que les tuberculeux pulmonaires présentent très souvent des antigènes tuberculeux

¹ Cf. notamment : J. TEISSIER, *Congrès de Lyon*, 1894 ; J. TEISSIER, in thèse de BORY (*De l'albuminurie prétuberculeuse*), Lyon, 1894 ; J. TEISSIER, *Semaine médicale*, novembre 1894.

² J. TEISSIER et F. ARLOING, Contribution expérimentale à la pathogénie de l'albuminurie prétuberculeuse (*Congrès pour l'avancement des sciences*, Clermont Ferrand, 1908).

dans leur urine. Or, DEBRÉ et PARAF¹ ont basé sur cette recherche des antigènes dans l'urine un procédé de diagnostic des localisations tuberculeuses sur le rein. Leur technique, appliquée couramment dans des services de chirurgie urinaire a donné d'excellents résultats². Il ne semble pas cependant que l'on puisse remarquer de différence, au point de vue de la teneur de l'urine en antigène tuberculeux, entre les sujets atteints de tuberculose rénale, et les tuberculeux pulmonaires simples. C'est, du reste, l'impression qui ressort des notes les plus récentes publiées par DEBRÉ et PARAF³ sur l'application de leur réaction d'antigènes à l'étude des néphrites des tuberculeux. Ils ont trouvé des réactions positives chez des tuberculeux qui cependant ne présentaient pas de localisation rénale.

Nous avons déjà cité un nombre suffisant d'observations semblables. Celle qui va suivre est celle d'un malade atteint de tuberculose rénale absolument sûre. On verra que rien ne distingue ses urines de celles des tuberculeux pulmonaires.

OBSERVATION XXV

Tuberculose rénale.

Jean D..., sans profession, trente-cinq ans.

Cliniquement : tuberculose rénale droite avec bacilles de Koch très nombreux.

¹ DEBRÉ et PARAF, *Soc. Biol.*, juillet 1911.

² HEITZ-BOYER, Diagnostic rapide de la tuberculose urinaire par une nouvelle méthode (*Ann. des Mal. des org. génit. urin.*).

³ DEBRÉ et PARAF, La réaction de l'antigène appliquée à l'étude de certains syndromes néphrétiques (*Soc. Biol.*, 21 février 1914).

Ancienne pleurésie gauche.

Diarrhée persistante.

Pas de fièvre.

En 1913, séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Traitement spécifique (bactériolysine de Maragliano et I. K. de Spengler).

En 1914, amélioration de l'état général ; les bacilles de Koch subsistent dans les urines.

Séro-agglutination + 1/5, — 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth 6, — 41, — 45, — 10, — 0. Indice 263.

Pouvoir alexique + 1/3.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

On le voit, l'urine de ce malade donnait exactement les mêmes fixations que celle de la malade n° XXI. Or, cette dernière n'avait que de l'albuminurie, sans lésions de tuberculose (inoculation négative), tandis que, dans le cas présent, il s'agit d'une tuberculose rénale indubitable.

Il est donc impossible de faire, par la seule réaction de fixation du complément, le diagnostic de la tuberculose rénale. L'observation suivante en est une preuve plus démonstrative encore.

OBSERVATION XXVI

Calcul du rein droit.

Anthelmette M..., sans profession, entrée le 20 novembre 1913, à la salle B. Teissier, n° 20, vingt-trois ans.

Cliniquement : en janvier 1913, hématuries et albuminurie survenues après un traitement antirabique. Les urines sont troubles, mais ne renferment pas de bacilles de Koch. L'urine totale a tuberculisé une fois le cobaye ; les urines de chaque rein ne le tuberculisent pas. Rien aux poumons, toux suspecte cependant et température de 38°2.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth — 12, — 28, — 42, — 12, — 6. Indice 272.

Glycosurie phloridzique nulle.

A cause des doutes que l'on a sur la nature bacillaire de l'affection, on traite la malade par des injections de bactériolysine.

En novembre 1913, persistance de l'albuminurie ; la malade a eu en outre trois hématuries (mai, octobre, novembre) avec crises douloureuses.

Toux sèche depuis août 1913.

Quelques bruits secs dans la fosse sus-épineuse.

Pas de fièvre habituellement.

Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : albuminurie, leucocytes.

Glycosurie phloridzique très faible.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Pouvoir alexique — 1/5.

Réactions de fixation de complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine	+

Avec l'urine du rein droit :

Poisons endobacillaires	±
Tuberculine	+

Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine du rein gauche :

Poisons endobacillaires	±
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

La malade demande elle-même la reprise de la cure spécifique (bactériolysine).

Elle sort en décembre, dans un état stationnaire, n'ayant pas sensiblement maigri.

En avril 1914, la malade revient dans le service parce qu'elle a de l'hématurie. Ses urines sanglantes, inoculées au cobaye, ne le tuberculisent pas.

On pratique à nouveau la division des urines. Les analyses comparatives amènent à pratiquer une intervention sur le rein droit, dans l'intérieur duquel on trouve un calcul occupant tout le bassinnet.

Ainsi était confirmé ce que nous disions au début de ce paragraphe, c'est que la constatation d'antigènes tuberculeux dans l'urine ne permet pas de faire le diagnostic de localisation tuberculeuse sur les voies urinaires.

Même dans les cas où l'on ne trouve des antigènes que dans l'urine seule, sans que le sérum en contienne, on ne peut parler à coup sûr de tuberculose rénale. Nous avons, en effet, rencontré des malades atteints de tuberculose pulmonaire, dont l'urine seule contenait des antigènes et qui cependant n'avaient pas de signes de lésion rénale. Nous en avons publié plus haut un cas (observation XII).

On voit quelle difficulté l'on rencontre dans l'étude

des manifestations rénales de l'imprégnation tuberculeuse.

Les expériences que nous faisons actuellement avec l'aide de M. AUBERTIN sur la réaction de fixation dans les néphrites, vis-à-vis d'antigènes divers (poisons tuberculeux, émulsion de cellules rénales, émulsion de cellules hépatiques, etc.) nous permettent d'espérer que l'on obtiendra quelques précisions sur ces problèmes si intéressants.

Quant à la malade dont nous venons de parler, ne peut-on pas penser que le traitement spécifique qu'elle a suivi a influencé les résultats des réactions de fixation du complément ? En tout cas, il nous paraît indispensable de se renseigner exactement sur les traitements suivis par les malades dont on examine les urines au point de vue de leur teneur en antigènes et en anticorps, puisque ce sont des facteurs dont il faut tenir compte. Il est un autre de ces facteurs dont nous allons parler : c'est l'épreuve de la glycosurie phloridzique.

G. — INFLUENCE DE LA GLYCOSURIE PHLORIDZIQUE SUR LES CARACTÈRES DE LA RÉACTION DE FIXATION DANS LES URINES.

Bien que la question de la glycosurie phloridzique doive trouver plus spécialement sa place à propos de l'alexine, il nous faut signaler ici quelques faits concernant son influence sur les caractères de la réaction de fixation dans les urines.

Nous avons eu l'occasion de comparer chez un petit

nombre de malades la teneur en antigènes et anticorps tuberculeux de l'urine émise dans les conditions ordinaires et de celle recueillie après une injection de phloridzine, au moment de la glycosurie.

Nous avons constaté les trois modalités suivantes :

Disparition des antigènes et des anticorps pendant la glycosurie ;

Apparition des antigènes avec persistance des anticorps ;

Pas de modifications.

De nouvelles expériences seront nécessaires pour permettre de préciser le mécanisme de ces phénomènes et leur signification. Nous nous contenterons, pour l'instant, de publier les observations que nous avons faites.

OBSERVATION XXVII

Ancienne tuberculose rénale.

Madeleine D..., vingt-quatre ans.

Tuberculose rénale bilatérale en 1910, avec albuminurie massive, bacillurie bilatérale.

Nombreux micro-adénomes disséminés sur le thorax.

Traitement spécifique (trois séries de dix-huit à vingt injections de bactériolysine de Maragliano).

Amélioration progressive de l'état général.

Reprise des forces.

Diminution de plus de moitié des micro-adénomes.

(La mère de la malade, habituée à lui donner des soins intimes, à recueillir et analyser ses urines et à se souiller ainsi les mains, est atteinte depuis d'un spina-ventosa.)

En 1914, guérison clinique :

Disparition de l'albuminurie.

Disparition de la bacillurie (plusieurs inoculations au cobaye restent négatives).

Glycosurie phloridzique positive.

Figure d'Arneth 12, — 28, — 44, — 14, — 2. Indice 266.

Pouvoirs alexique + 1/2.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec l'urine (avant la phloridzine) :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaire	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine (après la phloridzine) :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Dans ce cas, l'injection de phloridzine avait donc rendu négatives toutes les réactions de fixation pratiquées avec l'urine.

Chez un autre de nos malades, au contraire, nous avons constaté l'apparition des antigènes dans les urines recueillies après l'injection de phloridzine.

Il s'agit du sujet vacciné qui a fait l'objet de l'observation XV. Nous ne voulons pas retracer ici son histoire clinique; nous noterons seulement ses réactions urinaires.

Avant la phloridzine :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Après la phloridzine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Signalons enfin un cas où les urines donnaient les mêmes réactions de fixation du complément avant et après l'injection de phloridzine.

OBSERVATION XXVIII

Erythème polymorphe.

D. S..., dix-huit ans, sans profession.

Père mort jeune, mère atteinte de bacillose osseuse.

Ce malade a présenté, au cours de l'année 1913, plusieurs poussées d'érythème noueux fébrile (trois semaines de fièvre atteignant une moyenne de 39°5 à 40 degrés).

Guérison ; mais persistance d'un état général très amoindri, avec amaigrissement, diminution des forces.

Insuffisance respiratoire des sommets ; rudesse inspiratoire ; adénopathie trachéo-bronchique vraisemblable.

Glycosurie phloridzique positive.

Figure d'Arneth 32, — 44, — 20, — 4, — 0. Indice 196.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Pouvoir alexique + 1/3.

Réactions de fixation de complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+

Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine (avant la phloridzine) :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	—

Avec l'urine (après la phloridzine) :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	—

Ainsi, chez ce malade, l'injection de phloridzine ne modifiait pas les résultats des réactions de fixation du complément. C'est bien une preuve que ce n'est pas la seule présence de sucre dans l'urine qui avait provoqué les changements constatés chez les deux autres malades. Il s'agit donc bien là d'un phénomène biologique plus profond. Si sa signification et son mécanisme nous échappent encore, il était du moins très important de le signaler, afin que l'on tienne compte de ce facteur dans la récolte des urines destinées aux réactions de fixation.

H. — CAS CLINIQUES DISCORDANTS

Nous avons envisagé successivement dans les paragraphes qui précèdent les diverses modalités que peuvent présenter en clinique les réactions de fixation du complément, et nous avons établi une série de types

correspondant aux stades de la tuberculose et à quelques manifestations extrapulmonaires.

Ce que nous avons dit sur la valeur diagnostique et pronostique des résultats obtenus souffre pourtant des exceptions. Nous manquerions à la loyauté scientifique si nous ne signalions pas aussi ces observations contradictoires.

Nous relaterons d'abord le cas d'un malade dont le liquide pleural ne donnait que des réactions négatives, malgré la présence de bacilles de Koch. Et, pour montrer que ce résultat n'est pas dû à la constitution même du liquide examiné, nous apportons l'observation d'une malade dont le liquide pleural contenait antigène et anticorps.

Nous signalerons enfin les réactions négatives obtenues avec les différents liquides organiques d'une malade atteinte de méningite tuberculeuse.

OBSERVATION XXIX

Tuberculose avec pleurésie.

Jules N..., débitant, entré le 3 décembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 14, quarante-cinq ans, sorti fin décembre.

Cliniquement : pleurésie droite à grand épanchement, à répétition, plusieurs séjours dans le service (ponctions, injections d'azote). Le liquide pleural contient des lymphocytes et quelques bacilles de Koch, très difficiles à colorer.

Souffle expiratoire au sommet droit.

Pas d'ascite.

Diarrhée depuis mai 1913.

Pas de fièvre.

Ethylisme. Le foie dépasse l'ombilic.

Urines : pas d'albumine. (Inoculation au cobaye négative.)

Agglutination du liquide pleural + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec le liquide pleural :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Le malade revint dans le service en mars 1914 avec les mêmes signes cliniques.

Les réactions biologiques donnèrent alors les résultats suivants :

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, — 1/15.

Pouvoir alexique — 1/6.

Réaction de Wassermann (avec le sérum) négative.

Agglutination du liquide pleural — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Pouvoir alexique du liquide pleural + 1/5.

Réactions de fixation de complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec le liquide pleural :

Poisons endobacillaires	—
---------------------------------	---

Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Cette observation est intéressante à considérer d'abord au point de vue de la fixité des réactions de fixation.

Les recherches d'antigènes et d'anticorps, faites en décembre 1913 et en mars 1914, donnent exactement le même résultat. On trouve dans le sérum, comme dans l'urine, la marque de la lutte humorale, traduite par la présence des substances d'infection et des produits de défense. Au contraire, le liquide pleural donne des réactions toujours négatives, coïncidant parfaitement, au mois de mars, avec la séro-agglutination.

Mais il faut chercher pourquoi on ne trouve ni antigènes, ni anticorps dans un liquide pleural où l'examen bactériologique a démontré, en décembre 1913, la présence du bacille de Koch.

Serait-ce que les liquides pleuraux donnent toujours des réactions négatives? L'observation suivante va nous montrer qu'il est possible d'y trouver des antigènes et des anticorps.

OBSERVATION XXX

Epanchement pleural après pneumothorax.

Simonne C..., sans profession, vingt ans. (Observation XXX de la thèse de Ch. Murard.) (1)

Cliniquement : tuberculose pulmonaire avec infiltration du sommet droit, hémoptisie.

Pneumothorax artificiel partiel.

Pleurésie consécutive.

1^{er} février 1913 : bon état général.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth 19, — 41, — 24, — 16, — 0. Indice 237.

Pouvoir alexique + 1/6.

Réactions de fixation de complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

En mars 1914, la malade entre à la salle B. Teissier, n° 14, à l'occasion d'une poussée congestive du côté de ses lésions.

A ce moment-là, une ponction exploratrice permet de prélever du liquide pleural. Il donnait les réactions de fixation suivantes :

Réaction de Wassermann négative.

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Ainsi, le liquide pleural se prête parfaitement à la recherche des antigènes et des anticorps, et ce n'est

¹ Ch. MURARD, *L'évolution et les résultats cliniques du pneumothorax artificiel* (th. Lyon, 1913).

pas un phénomène général qui s'est produit chez le malade de l'observation XX.

Ce n'est pas, du reste, la seule fois où nos réactions ont été en défaut. Le cas suivant en est un autre exemple.

OBSERVATION XXXI

Méningite tuberculeuse.

D..., domestique, entrée le 15 mars 1914, à la salle B. Teissier, n° 7, vingt ans. Morte le 17 mars 1914.

Cliniquement : méningite tuberculeuse ; on ne peut obtenir aucun renseignement sur l'évolution de la maladie.

A l'autopsie, on constata une granulie pulmonaire, rénale, hépatique ; et un mal de Pott lombaire ancien. Cependant, toutes les réactions de fixation du complément furent négatives.

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec le liquide céphalo-rachidien :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Que faut-il penser de l'insuccès des réactions dans

le cas présent ? Seules, des recherches ultérieures permettront de le savoir.

Malgré ces observations, en apparence contradictoires, nous continuons à penser que la recherche des antigènes et des anticorps dans le sérum et l'urine des tuberculeux peut donner au clinicien de précieux renseignements sur le degré d'infection et l'état de défense des malades examinés.

Mais il ne suffit pas d'avoir des matériaux de défense, il faut pouvoir les utiliser.

Quel sera le moyen d'apprécier l'utilisation des anticorps, de chercher pour ainsi dire le coefficient de leur utilisation ? Nous pensons que c'est dans le dosage de l'alexine qu'il faut chercher cet élément de pronostic.

CHAPITRE II

L'ALEXINE

SOMMAIRE

- I. Valeur diagnostique du dosage de l'alexine.
- II. Valeur pronostique du dosage de l'alexine.
 - A. Travaux antérieurs à nos recherches.
 - a) Influence du foie sur l'évolution de la tuberculose. —
 - b) Rôle du foie dans la production de l'alexine.
 - B. Recherches personnelles.
 - a) Maladies du foie. — b) Tuberculose.
 - 1° Cas de tuberculose ancienne actuellement guérie;
 - 2° cas de tuberculose fatale; 3° cas cliniques en apparence contradictoires.

On a pu déjà constater, en lisant les observations publiées dans la discussion concernant les anticorps, que le pouvoir alexique était très variable d'un malade à l'autre, et que, d'une façon générale, il était plus faible que normalement. Nous avons dit, en effet, que, avec notre technique et dans les conditions d'examen où nous nous plaçons, le pouvoir alexique est de + 1, c'est-à-dire que 1 goutte de sérum considéré donne l'hémolyse de 1 goutte du système hémolysable, constitué comme nous l'avons expliqué.

Les variations observées chez les malades soulèvent diverses questions, notamment celles de la valeur diagnostique de la recherche du pouvoir alexique et celle de l'intérêt pronostique de ce dosage.

C'est à l'étude de ces deux sujets que va être consacré le présent chapitre, que nous diviserons en deux articles :

I. VALEUR DIAGNOSTIQUE DU DOSAGE DE L'ALEXINE.

II. VALEUR PRONOSTIQUE DU DOSAGE DE L'ALEXINE.

I. — VALEUR DIAGNOSTIQUE DU DOSAGE DE L'ALEXINE

Le premier problème qui vient à l'esprit à l'occasion des dosages de l'alexine que nous avons pratiqués chez plus de quatre-vingts malades, est celui de la valeur diagnostique de cette recherche.

Il se pose ainsi : *au cours des diverses maladies, le pouvoir alexique subit-il une augmentation ou une diminution qui se retrouve chez tous les malades atteints de la même affection, si bien qu'on puisse établir le chiffre correspondant à chacune, et ajouter ainsi un nouveau signe à ceux que l'on utilise pour le diagnostic ?*

Les principaux travaux faits jusqu'à ce jour sur ce sujet fournissaient, en général, une réponse négative à cette question.

Sans vouloir les citer tous ici, rappelons que NEISSER et DÖRING¹ ne constatent pas de différences notables entre l'alexine des individus sains et celle des malades.

Les recherches de PACCHIONI et MORO², celles de

¹ NEISSER et DÖRING, Zur der Kenntniss der hämolytischen Eigenschaften der menschlichen Sérums (*Berl. klin. Woch.*, 1901).

² PACCHIONI et MORO, *Acad. Med. Firenze*, 1906.

GAUDEAU¹ sur la teneur en complément du sérum des enfants atteints d'affections aiguës montrent une augmentation au début, suivie rapidement d'une baisse.

Mais ce qui frappe le plus les auteurs, ce sont les grosses *irrégularités* du pouvoir alexique, irrégularités qui s'opposent à la constance signalée par B. GURD² dans la teneur en alexine du sérum d'animaux sains de la même espèce. Des variations importantes sont signalées aussi chez l'adulte par CAMUS et PAGNIEZ³, HALPERN⁴ et d'autres auteurs.

Les examens que nous avons pu pratiquer dans diverses maladies, pour étudier cette question, nous ont donné les mêmes résultats. Les chiffres obtenus sont si variables, si peu sûrs, qu'il est impossible d'en tirer aucune conclusion valable, du moins pour le moment.

Nous ne citerons pas ici nos résultats, de peur d'allonger inutilement notre exposé. Dans les notes cliniques publiées à la fin du volume, on pourra trouver des observations de typhoïde, bronchite, cancer, etc., où le pouvoir alexique a varié de $-1/5$ à $+1/2$, sans qu'aucune loi générale puisse encore être proposée pour grouper les faits constatés.

Quand à la maladie, qui nous préoccupe plus

¹ GAUDEAU, *Le pouvoir hémolytique du sérum sanguin et la résistance globulaire* (th. Paris, 1906).

² B. GURD, Variations in the complement content of serum and plasma (*Journ. of. inf. Dis.*, septembre 1912).

³ CAMUS et PAGNIEZ, Variabilité de l'alexine dans les sérums pathologiques (*Soc. Biol.*, juillet 1901).

⁴ HALPERN, (*Berl. klin. Woch.*, 1902).

particulièrement, c'est-à-dire la tuberculose, peut-on trouver chez les sujets que nous avons examinés, des chiffres de pouvoir alexique qui permettraient à coup sûr de faire le diagnostic de tuberculose, et même d'en préciser le stade ?

Au lieu de l'augmentation signalée par GOUSSEW¹ ou par JOUSSET et par PARASKEVOPOULOS², qui trouvent un accroissement constant d'un tiers, et au lieu de la diminution qu'observait KEUTZLER³, nous avons trouvé dans les cas de début comme dans les périodes terminales une grande variation d'un malade à l'autre.

Qu'on veuille bien par exemple se reporter à l'observation XXI et la comparer à ce point de vue avec la suivante (XXII). On verra que deux femmes à peu près du même âge, porteuses toutes deux de cavernes pulmonaires et atteintes toutes deux de néphrite ont un pouvoir alexique très différent : l'une a $-1/6$, l'autre à $+1/2$.

Un exemple de ce genre suffit à prouver que *la recherche du pouvoir alexique au cours de diverses maladies et de la tuberculose notamment n'a pas encore donné de résultats qui puissent fournir un élément de diagnostic.*

Quant à résoudre le problème que pose la divergence des conclusions des auteurs précités avec le

¹ GOUSSEW, *Contribution à l'étude de la détermination quantitative des alexines dans les sérums humains* (th. de Cazau, 1902).

² JOUSSET et PARASKEVOPOULOS, De la variabilité du complément (*Soc. Biol.*, juillet 1909).

³ KEUTZLER, Teneur du sang en complément dans les différentes formes de tuberculose pulmonaire (*Berl. klin. Woch.*, mars 1905).

nôtre, nous ne nous en occuperons pas pour le moment. Elle est peut-être explicable par le seul fait de différences de technique. Nous avons en effet longuement expliqué (p. 42) que l'on ne distingue pas toujours assez l'activité alexique proprement dite du pouvoir hémolytique du sérum.

Quoiqu'il en soit, nos recherches nous ont amené à croire que le dosage de l'alexine n'avait pas de valeur diagnostique. Mais au contraire, nous avons peu à peu acquis la conviction que le pronostic de la tuberculose trouvait dans cette recherche un précieux élément de confirmation. C'est à ce point de vue surtout qu'il mérite d'être retenu.

II. — VALEUR PRONOSTIQUE DU DOSAGE DE L'ALEXINE

L'importance que nous attachons pour le pronostic de la tuberculose au dosage de l'alexine résulte de considérations générales sur lesquelles nous nous sommes expliqué dès le début de cet ouvrage. Nos idées étaient basées en outre sur des expériences physiologiques et des constatations cliniques faites antérieurement à nos recherches. Nous exposerons d'abord ces faits expérimentaux et cliniques.

Puis nous apporterons les résultats que nous a donné le dosage de l'alexine.

A. — TRAVAUX ANTÉRIEURS A NOS RECHERCHES.

Le professeur TEISSIER avait toujours été frappé de la rapidité avec laquelle évoluent vers une issue

fatale les tuberculeux dont le foie est altéré par les poisons tuberculeux. Il avait à cet effet inspiré les travaux de ses collaborateurs et cherché quel moyen pratique permettait de surveiller l'état fonctionnel du foie. Lorsque les expériences des physiologistes vinrent montrer le rôle prépondérant du foie dans la production de l'alexine, et par suite son importance dans la lutte des anticorps contre les antigènes, notre maître trouva là une confirmation expérimentale de ses observations cliniques.

Nous allons brièvement rappeler les différentes étapes que nous venons de résumer.

**a) Influence du foie sur l'évolution de
la tuberculose**

Ce fut principalement dans la thèse de P. PHILIPPE¹ que J. TEISSIER mit en évidence l'influence que le foie avait sur l'évolution de la tuberculose. Des examens anatomo-pathologiques, pratiqués chez un grand nombre de tuberculeux, permirent d'étudier les altérations que la glande hépatique subissait sous l'influence des poisons tuberculeux. Puis il s'agissait de trouver dans l'analyse des urines des malades un moyen de surveiller l'état fonctionnel du foie. J. TEISSIER fit ainsi faire à PHILIPPE une revue des principales réactions classiques : étude des caractères physiques de l'urine, réaction de Malmejac (persistance de

¹ P. PHILIPPE, *De quelques altérations du foie chez les tuberculeux et de l'influence de ces lésions sur l'évolution et le pronostic de l'affection* (th. Lyon, 1910).

l'acidité urinaire), dosage des produits éliminés et enfin l'essai de certaines épreuves spéciales, notamment celle de la glycosurie phloridzique. C'est cette épreuve de la phloridzine que J. REBATTU¹ s'appliqua surtout à rechercher chez les malades soignés à la clinique du professeur TEISSIER.

On sait que l'injection de 0 gr. 005 de phloridzine (glycoside extrait de la racine de certains arbres fruitiers, le pommier notamment), provoque chez l'individu sain de la glycosurie qui apparaît une demie heure après l'injection et dure environ 4 heures. On dit alors que l'épreuve est positive. S'il n'y a pas de glycosurie, l'épreuve est négative. Pour la discussion des diverses théories, nerveuse, rénale, hépatique qui ont été proposées pour expliquer le mécanisme de la glycosurie phloridzique, J. TEISSIER et J. REBATTU² firent quelques expériences sur des chiens qui leur permirent de prouver que la glycosurie phloridzique est un phénomène hépatique plutôt que rénal, et qu'elle peut de la sorte renseigner sur le fonctionnement du foie. Les observations recueillies sur 107 malades montrèrent à REBATTU la valeur clinique de cette épreuve. Il conclut que lorsqu'elle est positive, le pronostic de la tuberculose est moins défavorable que si elle reste négative.

Ainsi se trouvait vérifié l'importance du fonction-

¹ J. REBATTU, *Etude critique de l'épreuve de la phloridzine* (th. Lyon, 1910).

² J. TEISSIER et J. REBATTU, Note sur l'épreuve de la phloridzine envisagée comme signe d'insuffisance hépatique (*Acad. des Sc.*, juillet 1910).

nement du foie dans le pronostic de la tuberculose. Cette notion du reste faisait aussi l'objet des recherches d'ASCOLI¹.

Mais la confirmation la plus intéressante leur vint des travaux des physiologistes.

b) Rôle du foie dans la production de l'alexine.

Les travaux sur l'origine hépatique de l'alexine, ou complément, ont été faits principalement par NOLF². On se souvient que le physiologiste liégeois exposait dans son rapport au Congrès de Lyon³ les résultats de ses belles expériences. Les voici brièvement résumées.

NOLF extirpe le foie de lapins, à qui il avait pratiqué au préalable une fistule d'Eck, et il constate que l'ablation du foie fait complètement disparaître le complément du sérum.

« On aurait pu, dit-il (p. 224 de son rapport),
« m'objecter que le traumatisme grave auquel je
« soumettais mes animaux, les conditions très peu
« physiologiques dans lesquelles je les plaçais, pou-
« vaient expliquer très suffisamment la disparition
« du complément hémolytique, sans qu'il fût néces-
« saire d'attribuer au foie une activité spéciale. Pour
« répondre à cet argument, je soumis des animaux

¹ ASCOLI, Le alterazioni funzionali ed anatomiche del fegato nella tubercolosi polmonare come contributo allo studio della sua evoluzione (*Policlinico*, Roma, 1904).

² NOLF, De l'origine du complément hémolytique (*Bull. Acad. Royale de Belgique*, 1908).

³ NOLF, Les hémolysines au point de vue expérimental (*Rapport au XII^e Congrès français de Méd.*, Lyon, 1911).

« témoins à une mutilation plus profonde encore : je
« leur extirpai les reins et toute la masse intestinale
« depuis le cardia jusqu'au rectum, et j'abouchai
« l'aorte abdominale à la veine porte de façon à
« assurer une irrigation abondante du foie. Ces
« animaux vécurent plus longtemps que les premiers
« et, à la mort, ils possédaient dans leur plasma au
« moins autant de complément qu'avant l'opération. »

MÜLLER¹ reprit et confirma les expériences de NOLF, ainsi que celles faites à Liège par Mlle FASSIN, dans le laboratoire du professeur MALVOZ. Ils isolaient des foies de cobayes et de lapins, comparativement avec d'autres organes (reins, rates), et ils arrivaient à faire passer du simple au double la teneur du sérum en complément, par circulation à travers le foie de sang défibriné et légèrement additionné d'extrait thyroïdien. Ces expériences rappellent celles du foie lavé qui mirent Claude BERNARD sur la trace de l'existence du glycogène hépatique.

NOLF, du reste, poursuivit ses travaux sur les chiens et obtint des résultats qui sont excessivement intéressants pour le clinicien. Il fait artificiellement disparaître l'alexine du sérum par des injections intra-veineuses de peptone de Wite ; et, par des examens répétés d'heure en heure, il surveille la rapidité avec laquelle le complément revient à la normale. Ce retour est rapide, *pourvu que le foie des animaux soit intact*, quand bien même on aurait supprimé tous les vicères sous-diaphragmatiques. Au contraire, si des

¹ MÜLLER, *Zentr. f. Bakt.*, juin 1909.

ligatures empêchent le sang de traverser le foie, l'alexine ne réapparaît pas et la mort de l'animal survient avec absence totale de complément.

NOLF conclut donc en disant que, pour lui, « ces expériences ne laissent pas le moindre doute sur la production directe du complément hémolytique par la glande hépatique¹ ».

F. DICK², en 1913, reprendra ces mêmes idées. Une confirmation leur vient, du reste, des travaux de A. DUFOURT³ et de ceux de LIPPMANN et PLESCH⁴, qui montrent que les leucocytes ne sont pas la source de l'alexine.

Ainsi une nouvelle lumière venait éclairer le problème de l'influence du foie sur l'évolution de la tuberculose. Tout portait à croire que c'était en appauvrissant le sang en alexine que la défaillance du foie accélérât la marche de la bacillose. C'est à l'étude de ce point particulier que nous nous sommes attaché.

B. — RECHERCHES PERSONNELLES

Les travaux cliniques et expérimentaux que nous venons de rappeler conduisent à étudier quel rapport

¹ NOLF, Rapport cité (p. 228),

² F. DICK, On the origin and action of hémolytic complement (*Journ. of inf. dis.* janvier, 1913).

³ A. DUFOURT, Des modifications produites par les injections de nucléinate de soude sur la leucocytose et la teneur en alexine du milieu sanguin (*Soc. Méd. Hop.*, Lyon, avril 1913).

⁴ LIPPMANN et PLESCH, Sind die Leukocyten die Quellen des Komplements (*Zeitschr. f. inn.*, XVII, 1913).

il y a entre l'épreuve de la glycosurie phloridzique et le dosage de l'alexine.

Puisque le foie paraît être le grand producteur du complément, il fallait d'abord pratiquer ces comparaisons chez des malades présentant des altérations hépatiques. On appliquerait ensuite au pronostic de la tuberculose cette notion du parallélisme entre l'activité du foie, la glycosurie phloridzique, et le dosage de l'alexine par rapport à l'évolution de la bacillose.

Mais il était nécessaire de s'aider dans cette recherche de réactions voisines sur lesquelles nous donnerons quelques détails (séroagglutination, figure d'Arneth...)

a) **Maladies du foie.**

Nous avons pu recueillir quelques observations de malades atteints de maladies du foie : cirrhose, ictère... Elles montrent d'une façon très nette l'abaissement du pouvoir alexique et presque toujours la concordance de ce signe avec l'absence de glycosurie phloridzique.

OBSERVATION XXXII

Cirrhose alcoolique.

Jean M..., manœuvre, entré le 28 novembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 14, quarante-trois ans.

Cliniquement : éthylisme.

Cirrhose au début avec gros foie et ascite.

Quelques râles muqueux aux poumons.

Pas de bacilles de Koch dans les crachats.

Pas de fièvre.

Urines : pas d'albumine.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth 12, — 32, — 42, — 12, — 22. Indice 260.

Glycosurie phloridzique négative.

Pouvoir alexique — 1/5.

OBSERVATION XXXIII

Cirrhose alcoolique.

Albert G..., manœuvre, entré le 22 novembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 31, trente-huit ans.

Cliniquement : cirrhose avec ascite volumineuse (ponctions de dix-sept litres). Le liquide d'ascite riche en grandes cellules vacuolaires ne tuberculise pas le cobaye.

Rien aux sommets.

Pas de fièvre.

Alcoolisme mixte.

Urines : pas d'albumine.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth 22, — 32, — 38, — 6, — 2. Indice 234.

Glycosurie phloridzique très faible.

Pouvoir alexique — 1/5.

OBSERVATION XXXIV

Cirrhose alcoolique.

Adolphe G..., cafetier, entré à la salle Saint-Augustin, n° 8, le 13 février 1914, quarante-cinq ans. Mort le 6 mars 1914.

Cliniquement : cirrhose éthylique.

Vomissements bilieux. Subictère des conjonctives.

Ascite. Fistulisation de l'orifice des ponctions.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique négative.

Pouvoir alexique — 1/5.

Mort le 6 mars 1914. Opposition à l'autopsie.

Signalons enfin un cas d'ictère où la glycosurie phloridzique était restée positive.

OBSERVATION XXXV

Ictère catarrhal.

Paul C..., gardien de la paix, entré le 27 novembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 24, trente-cinq ans.

Cliniquement : ictère catarrhal bénin.

Glycosurie phloridzique positive.

Pouvoir alexique — 1/5.

Pendant quinze jours, ingestion de bicarbonate de soude à la dose de 2 grammes par jour. Après ce traitement, le pouvoir alexique est toujours de — 1/5.

Le malade sort dans un état stationnaire.

Cette dernière observation ne nous semble pas devoir faire abandonner l'hypothèse des relations entre le pouvoir alexique du sérum et la glycosurie phloridzique. Rien n'empêche, en effet, de penser que dans des affections bénignes, comme celle dont il s'agit ici, l'intégrité hépatique subsiste encore assez pour que l'épreuve de la phloridzine soit positive, tandis qu'une réaction plus délicate traduit de suite une baisse dans l'activité fonctionnelle.

Peut-être aurait-on toujours concordance entre les deux modes d'investigation, si l'on faisait pour la phloridzine un dosage précis, comme on le pratique pour le pouvoir alexique.

b) Tuberculose.

Dans l'étude de la valeur pronostique du taux alexique chez les tuberculeux, nous nous sommes aidé

du contrôle de quelques réactions biologiques, sur lesquelles nous croyons utile de donner quelques précisions.

Ce sont notamment la séro-agglutination et la figure d'Arneth.

Quant à la réaction de Moriz Weisz, elle est encore trop discutée pour que l'on puisse tenir compte de ses résultats en toute certitude. Elle a pourtant été recherchée chez la plupart de nos malades, et nous l'avons toujours signalée dans les observations cliniques.

En ce qui concerne la *séro-agglutination* de S. Arloing et P. Courmont¹, on sait que de sérieuses critiques lui ont été faites. Elles sont résumées dans la thèse de R. LETULLE² pour qui « la séro-réaction présente des inconvénients d'ordre pratique qui empêchent l'extension de la méthode » ; pour lui, du reste, « les variations du pouvoir agglutinant au cours de la tuberculose *auraient* un *certain* intérêt pour le pronostic ». Nous sommes au contraire resté persuadé que la séro-agglutination donnait au clinicien des conclusions, non pas infaillibles certes, mais précieuses pour le pronostic de la tuberculose ; c'est du reste ce que P. COURMONT³ avait si bien démontré.

La *figure neutrophile du sang d'Arneth* a été, elle

¹ S. ARLOING et P. COURMONT, Séro-diagnostic de la tuberculose (*Acad. Sc.*, mai 1898).

² R. LETULLE, *Etude des réactions humorales dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique de l'infection tuberculeuse* (th. Paris, 1912, p. 28).

³ P. COURMONT, Séro-pronostic des pleurésies tuberculeuses (*Presse Méd.*, novembre 1905).

aussi, vivement combattue. Bien convaincu qu'aucune recherche de laboratoire n'est capable de donner une certitude absolue, laquelle n'est guère du domaine de la clinique, nous avons adopté les conclusions des auteurs lyonnais sur ce sujet. Les travaux de F. ARLOING et GENTY¹, de E. BRISSAUD² ont bien mis en lumière que l'augmentation des polynucléaires neutrophiles à 1 et 2 noyaux (figure à gauche) comportait un sombre pronostic; l'accroissement des neutrophiles à 4 et 5 noyaux permettait au contraire de meilleures prévisions, si bien qu'un indice nucléaire élevé est une chance de résistance à l'infection tuberculeuse.

Nous avons donc appliqué ces différents moyens d'étude au pronostic de la tuberculose: glycosurie phloridzique, pouvoir alexique, séro-agglutination, figure d'Arneth.

Leur concordance a été presque toujours très démonstrative, surtout dans les cas extrêmes: tuberculoses graves ou anciennes, tuberculoses guéries. Nous allons donner quelques exemples de ces divers types.

1° Cas de tuberculose ancienne, actuellement guérie. — Chez les tuberculeux améliorés ou guéris, le pouvoir alexique revient à la normale et la glycosurie phloridzique est positive.

¹ F. ARLOING et GENTY, La figure d'Arneth (*Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, mars 1910, et *Livre Jubilaire du Professeur J. Teissier*, 1910.

² E. BRISSAUD, *Etude de la figure neutrophile sanguine d'Arneth dans la tuberculose pulmonaire* (th. Lyon, 1912).

Nous redonnons ici des observations qui ont été déjà publiées à propos des anticorps, mais nous croyons indispensable de remettre l'histoire entière du malade sous les yeux du lecteur, pour que les faits lui soient bien présents à l'esprit.

Nous laissons aux observations le numéro d'ordre qu'elles ont eu plus haut.

OBSERVATION XIII (Déjà citée.)

Ancien tuberculeux guéri.

Joseph G..., forgeron, vingt-sept ans.

Tuberculose pulmonaire en 1909 avec induration du sommet gauche, début de ramollissement du sommet droit.

Beaucoup de bacilles de Koch dans les crachats.

Tuberculose laryngée.

Température, 38 à 39 degrés.

Traitement spécifique.

En six semaines, les injections de bactériolysine donnent un arrêt manifeste de l'évolution des lésions ; augmentation de poids de 3 kilogrammes ; la température se régularise autour de 37°5.

Après dix-huit mois de traitement, on peut affirmer la guérison. Le malade reprend son travail, et sa femme met au monde deux enfants bien portants, alors que les précédents étaient tous morts de méningite tuberculeuse.

En janvier 1913, excellent état général.

Séro-agglutination + 1/50.

En octobre 1913, excellent état général. On constate alors que le sérum ne renferme que peu d'antigène bacillaire et pas de tuberculine, tandis qu'il est riche en anticorps.

La séro-agglutination est bonne : + 1/20, $\pm$ 1/30.

La figure d'Arneth est satisfaisante : 18, — 26, — 36, — 18, — 2. Indice 260.

Enfin, la glycosurie phloridzique est positive et le pouvoir alexique est à + 1, chiffre normal.

Cette augmentation de l'alexine, ce retour même à la normale chez les tuberculeux traités par la bactériolysine, avait été déjà signalé par ROMANELLI¹.

OBSERVATION XIV (Déjà citée.)

Ancien tuberculeux guéri.

Lucien C..., manœuvre, entré le 26 décembre 1912, à la salle Saint-Augustin, n° 40, cinquante-huit ans.

Cliniquement : insuffisance mitrale d'origine traumatique (coup de timon au niveau du mamelon gauche suivi d'hémoptysie).

Tuberculose pulmonaire consécutive, râles éclatants dans tout le poumon gauche, surtout sous la clavicule.

Très nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

Température, 38°5.

Pas d'éthylisme. Le foie est normal.

Urines : pas d'albumine.

A cette époque, ses réactions étaient :

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Figure d'Arneth 18, — 40, — 36, — 6, — 0. Indice 228.

La glycosurie phloridzique était nulle.

Quant au pouvoir alexique, nous ne le dosions pas encore chez les malades.

Sous l'influence du traitement spécifique (bactériolysine de Maragliano), le malade voit son état s'améliorer.

En novembre 1913, les signes cliniques se sont amendés : plus de souffle, plus de fièvre, plus de bacilles (plusieurs inoculations de crachats sont négatives).

Urines : pas d'albumine.

A cette amélioration clinique correspond une transformation de ses réactions biologiques.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15, — 1/20.

Figure d'Arneth 10, — 35, — 35, — 15, — 5. Indice 260.

¹ ROMANELLI, Sulla valutazione della alessina nei sieri di tubercolosi (*Ann. Ist. Maragl.*, IV, 1910).

Réaction de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	$\pm$
Tuberculine	$\pm$
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	$\pm$
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Enfin, la glycosurine phloridzique est redevenue, non seulement positive, mais forte, et le pouvoir alexique est à + 1.

Cette observation est tout particulièrement intéressante en ce sens que le réveil de la glycosurie phloridzique a accompagné l'amélioration clinique. La concordance entre le pouvoir alexique et l'épreuve de la phloridzine n'a malheureusement pu être recherchée qu'après le traitement spécifique, mais les résultats n'en ont pas été moins démonstratifs pour cela.

Signalons encore un malade chez qui une bacillose ancienne n'avait laissé que des traces de sclérose et qui, bien qu'il n'ait pas eu de traitement spécifique, sert aussi de confirmation à ce que nous disons sur le pouvoir alexique des tuberculeux améliorés ou des anciens tuberculeux guéris.

OBSERVATION XXXVI

Diabète chez un ancien tuberculeux.

Claude G..., voyageur, entré le 30 janvier 1914, à la salle Saint-Augustin, n° 43, cinquante ans, sorti en février 1914.

Cliniquement : bacillose dans l'enfance. Sclérose des sommets. Hypertension depuis six mois. Epistaxis abondantes.

Pas de fièvre.

Ethylisme. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : pas d'albumine, sucre.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

L'injection de phloridzine faite à un moment où le sucre avait disparu des urines, a provoqué de la glycosurie.

Pouvoir alexique + 1.

Enfin, nous avons pu, chez une de nos malades, surveiller l'amélioration clinique et les transformations humorales correspondantes.

OBSERVATION XXXVII

Pleurésie aiguë.

Jeanne L..., confectionneuse, entrée à la salle B. Teissier le 10 février 1914, vingt et un ans, sortie en mars 1914.

Cliniquement : Pleurésie séro-fibrineuse aiguë du côté gauche, avec point de côté et polypnée.

Température, 38°2. Pression artérielle, 16.

Pas d'éthylisme. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Cytologie du liquide pleural : lymphocytose.

Séro-agglutination du liquide pleural — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Enfin, le pouvoir alexique n'est que de 1/5.

Autosérothérapie le 16 février 1914.

Amélioration rapide.

Le 13 mars 1914, on obtient les réactions suivantes :

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	±
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	—

La glycosurie phloridzique est positive et le pouvoir alexique est de + 1.

Ainsi on a pu, dans une très courte durée, voir les réactions humorales de cette malade se transformer. L'amélioration clinique qu'elle présente démontre bien l'intérêt pronostique du dosage de l'alexine et de l'épreuve de la glycosurie phloridzique.

2° Cas de tuberculose fatale. — A cette observation où l'on a suivi le processus de guérison, nous opposons de suite des cas où l'évolution a été fatale. Le contraste sera ainsi plus saisissant et la démonstration plus claire.

OBSERVATION XXI (Déjà citée.)

Tuberculose grave.

Marie B..., fleuriste, entrée le 24 novembre 1913, à la salle B. Teissier, n° 14, vingt-sept ans. Morte en janvier 1914.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire datant de 1901 avec hémoptysies ; séjour à Hauteville ; traitement par le bouillon filtré de S. Arloing.

La malade se maintient dans un état relatif de santé jusqu'en 1912.

En 1913, cavene du sommet droit, induration du sommet gauche.

Nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

A la radioscopie, obscurité du sommet droit et grosse chaîne ganglionnaire bilatérale.

Température, 38 degrés. Pression artérielle, 12.

Pas d'éthylisme. Le foie est volumineux ; il déborde de trois doigts les fausses côtes.

Urines : 4 gr. 80 d'albumine par vingt-quatre heures, cylindres.

Diurèse, 2.560. Constante d'Ambard, 0,080.

Inoculation des urines négative.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination + 1/15, $\pm$ 1/20.

Figure d'Arneth 25, — 50, — 20, — 5, — 0. Indice 205.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	—

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine	—

Enfin, glycosurie phloridzique nulle et pouvoir alexique — 1/6.

La malade meurt quinze jours après sa sortie de l'hôpital.

Chez elle la séro-agglutination restait favorable et

la figure d'Arneth à peu près satisfaisante. Mais n'est-ce pas précisément sous l'influence du traitement par le bouillon filtré de S. ARLOING que ces réactions de défense se sont éveillées? Malheureusement le foie hypertrophié était défaillant et l'absence d'alexine a probablement été la cause de la non-utilisation des produits antimicrobiens. Ainsi s'expliqueraient certains échecs de la thérapie spécifique de la tuberculose.

Le cas suivant en est un nouvel exemple.

OBSERVATION XXXVIII

Tuberculose pulmonaire.

Marcel D..., tisseur, entré le 6 janvier 1914, à la salle Saint-Augustin, n° 1, seize ans. Mort à la fin de février 1914.

Cliniquement : Tuberculose pulmonaire au sommet droit. Rétrécissement mitral.

A la radioscopie, cœur encerclé dans une masse ganglionnaire volumineuse, ayant entraîné, du côté du thorax, des déformations telles que l'on a pu songer à des altérations osseuses.

Urines : pas d'albumine. La recherche de l'albuminose suggérée par ces altérations osseuses, est restée constamment négative.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	±
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	±
Tuberculine\	±

Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	+

Glycosurie phloridzique très faible.

Pouvoir alexique + 1/6.

Au début de février, poussée grippale avec albuminurie au moment de la défervescence.

Cette infection passagère donne un coup de fouet aux lésions préexistantes et, à partir de ce moment, l'évolution est rapide.

Nouveaux examens sérologiques :

Pas de modification des réactions de fixation.

Le pouvoir alexique reste à + 1/6.

La mort arrive après quelques jours de dyspnée progressive.

Autopsie refusée.

Ainsi chez ce malade, comme chez la précédente, la baisse du pouvoir alexique coïncidait avec l'absence de glycosurie phloridzique et les faits ont montré que ces deux signes pouvaient bien être considérés comme les éléments d'un sombre pronostic.

L'observation suivante permet du reste des conclusions analogues :

OBSERVATION XLIX

Tuberculose pulmonaire.

Marie H..., salle B. Teissier, vingt-cinq ans (observation citée par J. Teissier (1), en 1909 ; puis dans le Rapport de J. Teissier et F. Arloing (2) parmi les cas de tuberculose à manifestation extrapulmonaire ; enfin, observation XXXIII de la thèse de E. Brissaud (3).

¹ J. TEISSIER, La médication spécifique de la tuberculose (*Revue scientifique*, 4 décembre 1909).

² J. TEISSIER et F. ARLOING, La thérapeutique des maladies tuberculeuses au moyen des sérums spécifiques (*Rapport au VII^e Congrès internat. de Tuberc.*, Rome, 1912).

³ E. BRISSAUD, *La figure neutrophile d'Arneth* (th., Lyon 1912).

Cliniquement : tuberculose mésentérique datant au moins de 1908, avec obscurité respiratoire et submatité du sommet droit.

Traitement spécifique.

Après trente-cinq injections de bactériolysine, diminution des masses péritonéales, augmentation de 7 kilogrammes, régularisation de la température à 37 degrés et amélioration de la figure d'Arneth.

A plusieurs reprises le malade revient dans le service pour de nouvelles poussées bacillaires. Chaque fois la reprise du traitement spécifique donne de bons résultats, même pour des symptômes de méningite tuberculeuse.

En janvier 1913, l'état de la malade est satisfaisant.

Séro-agglutination + 1/50.

Figure d'Arneth 18, — 24, — 42, — 12, — 4.

La réaction de fixation, pratiquée avec une technique dont nous ne pouvons garantir la précision, était positive en présence de pulpe bacillaire et de tuberculine.

Vaccination avec la pulpe vaccinale de Maragliano.

En juillet 1913, nouvelle poussée pulmonaire.

La séro-agglutination a baissé ; elle n'est plus que douteuse à 1/40.

Du reste, aux bacilles de Koch se trouvent associés des pneumocoques.

Enfin, la glycosurie phloridzique est très diminuée.

L'état de la malade va s'aggravant. Elle quitte le service pour un sanatorium d'où elle revient en mars 1914 dans un état très grave. Cavernes aux deux poumons.

Température, 39°5 à 40 degrés ; cachexie.

Dans les crachats bacilles de Koch et très nombreux streptocoques.

La séro-agglutination reste élevée : + 1/40.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	±
Antituberculine	±

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	±
Antituberculine.	+

La glycosurie phloridzique est redevenue positive et le pouvoir alexique est de $+ 1/2$.

Le malade meurt le 1^{er} mai 1914.

A l'autopsie : cavernes multiples du poumon gauche, broncho-pneumonie droite; petit tubercule sur le foie; pas d'altérations macroscopiques du rein; pas de lésions macroscopiques du système nerveux central.

Cette observation est des plus intéressantes. Il semble bien que l'aggravation de l'état de la malade a coïncidé avec le fléchissement du foie, révélé par l'épreuve de la phloridzine, et avec l'association du pneumocoque et du streptocoque aux bacilles de Koch.

Plus tard, au contraire, l'organisme tenta un nouvel effort, produisit des agglutinines et quelques anticorps; le pouvoir alexique était suffisant.

Certes, pour qui veut voir les choses de l'extérieur, il n'y a guère de rapport entre ces réactions encore favorables et l'évolution clinique ultérieure. Mais justement, les réactions ne traduisaient-elles pas la lutte ultime que s'efforça de soutenir cet organisme. Rien n'empêche de penser que cette malade se défendait encore; la fièvre et la cachexie ne seraient-elles pas des effets d'intoxication dûs à la bactériolyse des bacilles de Koch par les anticorps ?

Nous nous sommes posé les mêmes problèmes à propos de l'observation suivante, où le pouvoir alexique a subi des variations intéressantes.

OBSERVATION XL

Tuberculose pulmonaire.

Antoine L..., employé, entré le 19 janvier 1914 à la salle Saint-Augustin, n° 34, vingt ans. Mort le 26 avril 1914.

Cliniquement : signes pulmonaires très discrets au sommet gauche avec évolution fébrile depuis trois mois. Granulie (³).

Température, 38 degrés. Pression artérielle, 12.

Pas d'éthylisme. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : léger disque d'albumine.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, $\pm$ 1/15.

Figure d'Arneth 10, — 35, — 30, — 5, — 0. Indice 190.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine.	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	$\pm$

Glycosurie phloridzique nulle.

Pouvoir alexique — 1/6.

On met le malade au traitement spécifique et on lui fait en même temps de l'opothérapie hépatique (ingestion de foie de veau à peine cuit).

19 février 1914 : après quinze jours de traitement, on a les réactions suivantes :

Glycosurie phloridzique faible.

Pouvoir alexique + 1.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	$\pm$
Tuberculine	$\pm$
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine	+

De la sorte, le malade était en bon état de défense, puisqu'il avait des anticorps, au moins contre la tuberculine, et un pouvoir alexique élevé.

Est-ce précisément parce qu'il fit trop de bactériolyse ? ou pour toute autre raison ? Toujours est-il qu'en mars son état s'aggrava. L'auscultation révéla des cavernes dans les deux poumons.

On pratiqua encore les réactions de fixation du complément. Elles donnèrent les mêmes résultats qu'en février, tant dans le sérum que dans l'urine, mais le pouvoir alexique retomba à $+ 1/3$.

Mort le 26 avril 1914.

A l'autopsie : tuberculose caverneuse des deux poumons. Le foie et les reins ne présentent pas de lésions macroscopiques.

3^e Cas cliniques en apparence contradictoires.

— Aux hypothèses que nous avons formulées sur la concordance de la glycosurie phloridzique et du pou-

voir alexique et sur la valeur pronostique de ces signes, s'opposent quelques cas cliniques dont nous retiendrons deux exemples bien typiques.

Il s'agit de deux sujets présentant un état clinique satisfaisant, avec anticorps et antigènes dans le sérum, glycosurie phloridzique positive et alexine faible.

Nous avons déjà publié l'une de ces observations (n° XV); nous ne la répéterons pas ici, nous contentant de rappeler que chez ce sujet, vacciné, l'alexine est de — 1/6.

L'autre cas clinique est absolument similaire.

OBSERVATION XLI

Tuberculose pulmonaire.

Jacques R..., trente-huit ans, malade du sanatorium d'Hauteville, soigné en 1912 par des injections de bouillon filtré de S. Arloing pour de l'infiltration du sommet gauche.

Pas d'hémoptysies. Nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

En janvier 1914, les signes sthétoscopiques se sont amendés. Pas de fièvre. Mais les bacilles sont toujours nombreux dans les crachats.

Pas d'éthylisme. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : pas d'albumine.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth 10, — 35, — 40, — 15, — 5. Indice 260.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	±
Anticorps bacillaires	±
Antituberculine	+

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine	+

Glycosurie phloridzique positive.

Pouvoir alexique + 1/6.

Devant des cas de ce genre, on en vient à se demander si un faible pouvoir alexique ne peut pas être un élément de bon pronostic *lorsqu'il coïncide avec une glycosurie phloridzique positive et la constatation d'anticorps et d'antigènes dans le sérum*. Chez ces malades dont le foie fonctionne bien, la faible teneur du sérum en alexine ne correspondrait-elle pas à une sorte de fixation du complément spontanée, *in vivo*? Il faudrait de la sorte, au point de vue pronostic, ne pas s'en tenir au chiffre de l'alexine considéré isolément, mais le rapporter toujours à l'épreuve de la phloridzine et aux résultats de la fixation du complément.

C'est là un problème important pour lequel de nouvelles recherches seront nécessaires. Il nous suffit pour le moment de signaler l'intérêt du dosage de l'alexine, tant au point de vue clinique qu'au point de vue expérimental. Les résultats obtenus jusqu'à présent encouragent à espérer que ce mode d'investigation permettra de découvrir les lois biologiques de l'évolution de la tuberculose, et ainsi de serrer de plus près le problème de sa thérapeutique, puisque « connaître la marche des maladies, c'est plus de la moitié de la médecine¹ ».

¹ TROUSSEAU, *Clinique médicale de l'Hôtel Dieu*, Paris-Baillière, 1865.

QUATRIÈME PARTIE

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« La thérapeutique sera pathogénique
ou ne sera pas. »

Ch. BOUCHARD.

Nous venons de voir, dans les pages précédentes, quelle valeur clinique il fallait attribuer au dosage de l'alexine chez les tuberculeux et à la recherche dans leur sérum ou leur urine des anticorps et des antigènes spécifiques. Nous avons à ce sujet soulevé bien des problèmes qui touchent à la pathologie générale, et à propos desquels nous n'avons souvent pu formuler que des hypothèses.

Un dernier point resterait à envisager. Comment ces recherches de laboratoire devront-elles guider le médecin dans la direction du traitement de la tuberculose ? C'est en vue de ce problème, d'un intérêt capital, que nous avons fait tous nos travaux, persuadé, comme le dit GRASSET¹, que « la véritable base de la thérapeutique est la physio-pathologie » et que « la thérapeutique d'une époque vaut ce que vaut la pathologie générale ».

¹ GRASSET, *Thérapeutique générale basée sur la physiopathologie clinique* (t. II), Coulet et Masson, 1913.

Nous ne saurions apporter encore de conclusions fermes sur un sujet aussi délicat et aussi controversé. Nous ne ferons que proposer quelques idées directrices. Elles concernent les anticorps et l'alexine.

Anticorps. — Dans le choix des divers traitements spécifiques de la tuberculose, le médecin devrait, semble-t-il, se guider sur les résultats des réactions de fixation du complément. Il serait ainsi renseigné sur la nature des antigènes qui infestent le malade et sur la variété d'anticorps qui fait le plus défaut, et que sa médication doit chercher à apporter au malade.

Par exemple, il nous semble qu'à un malade dont le sérum renferme seulement de la tuberculine dans le sérum, il faudrait donner un sérum antituberculeux ; et à tel autre qui est imprégné de poisons endobacillaires il nous paraîtrait sage de prescrire un traitement par la bactériolysine. Mais il importe alors de surveiller la bactériolyse. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point, dont l'importance clinique est capitale.

Alexine. — Le rôle prépondérant du foie dans la production de l'alexine et par suite dans l'utilisation des anticorps comporte des conclusions pratiques qui semblent intéressantes.

Le rôle du médecin n'est-il pas d'assurer cette activité alexique, en soutenant l'effort du foie ou en réveillant ces fonctions que la maladie paralysait ? Des expériences de physio-biologie ont démontré la pro-

priété excitante pour l'activité du foie de toute une série de substances. Elles sont actuellement l'objet de notre attention.

C'est d'abord le bicarbonate de soude dont A. DUFOURT¹ a constaté les effets d'augmentation de l'alexine dans le sérum.

Les extraits thyroïdiens doivent être étudiés eux aussi, puisque c'est avec eux que MÜLLER² et Mlle FASSIN excitaient l'activité du foie dans lequel ils faisaient circuler du sang défibriné.

Une place à part est réservée aux injections de glycogène, dont J. TEISSIER, J. REBATTU et SARVONNAT³ ont montré l'influence heureuse sur le réveil de la glycosurie phloridzique, soit chez des malades, soit expérimentalement chez des chiens.

Enfin, l'opothérapie hépatique sera peut-être un des adjuvants les plus utiles de la cure sérothérapique.

Une conception aussi schématique de l'orientation de la thérapeutique spécifique est peut-être trop sèche pour être une bonne interprétation des faits biologiques. Nous avons voulu simplement essayer de mieux comprendre les processus tuberculeux, afin d'aider si possible le malade dans sa lutte contre le bacille et ses poisons. Peu importe le sort réservé à nos hypothèses. Le grand physicien anglais PRIEST-

¹ A. DUFOURT, Effets des injections de bicarbonate de soude sur la teneur en alexine du milieu sanguin (*Soc. Biol.*, avril 1913).

² MÜLLER, *Zentr. f. Bakt.*, juin 1909.

³ J. TEISSIER, J. REBATTU et SARVONNAT, Effets glycosuriques du glycogène en injections sous-cutanées (*Soc. méd. Hôp. Lyon* mai 1910).

LEY ¹ n'indiquait-il pas le devoir de tous les biologistes quand il disait : « Une personne dont le dessein est de servir effectivement la cause des sciences doit hasarder sa propre réputation jusqu'à risquer même des bévues. » C'est pourquoi nous n'avons pas hésité à dire toute notre pensée dans le problème de l'immunisation anti-tuberculeuse, sans nous dissimuler d'ailleurs l'imperfection de nos connaissances.

¹ PRIESTLEY, Préface des œuvres de Priestley. Cité par Cl. BERNARD dans les *Leçons sur les liquides de l'organisme*, Paris Baillière, 1859.

CONCLUSIONS

INTÉRÊT DE LA RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT CHEZ LES TUBERCULEUX

I. — La méthode de fixation du complément de Bordet et Gengou donne d'intéressants résultats lorsqu'on l'applique à l'étude de la tuberculose.

II. — Elle permet notamment de se rendre compte de l'état humoral des tuberculeux, au moyen des examens suivants :

- Recherche d'antigènes divers dans le sérum ;
- Recherche d'anticorps divers dans le sérum ;
- Dosage du pouvoir alexique du sérum ;
- Recherche d'antigènes divers dans l'urine ;
- Recherche d'anticorps divers dans l'urine.

III. — On ne doit pas négliger cependant les autres méthodes de laboratoire, notamment la séro-agglutination, la figure d'Arneth, l'indice opsonique, l'épreuve de la glycosurie phloridzique.

TECHNIQUE DES RÉACTIONS

Pour donner tous les résultats que l'on peut en attendre, les réactions de fixation du complément et le dosage de l'alexine doivent être pratiqués d'après une technique que nous avons modifiée.

I. — Il y a avantage à prendre la goutte comme unité de volume.

II. — Le pouvoir alexique se dose en mesurant le pouvoir réactivant du sérum, recueilli toujours dans les mêmes conditions, vis-à-vis d'un système hémolysable. Ce système hémolysable est constitué par un mélange, à titre fixe, de globules rouges de bœuf et de sérum de lapin anti-bœuf.

III. — On cherche les anticorps bacillaires au moyen de pulpe bacillaire et l'antituberculine au moyen de tuberculine. Avec la bactériolysine de Maragliano et le sérum de Marmorek, on met en évidence les poisons endo-bacillaires et la tuberculine.

Il est nécessaire de titrer, au moment même de chaque réaction, le pouvoir absorbant de tous les produits manipulés. Pour obtenir ce résultat, nous employons un volume fixe de sérum du malade, d'antigène et d'alexine; seul varie le nombre de gouttes de système hémolysable.

ANTICORPS ET ANTIGÈNES

I. — Il paraît possible d'attribuer aux anticorps

une valeur immunisante et aux antigènes un pouvoir pathogène.

II. — L'observation clinique montre que les sérums riches en anticorps ne sont pas toujours agglutinants et réciproquement.

III. — Les réactions de fixation du complément sont négatives chez les sujets indemnes de tuberculose et positives chez les tuberculeux. Elles ont donc une réelle valeur diagnostique.

IV. — Les sérums qui donnent la réaction de Wassermann peuvent bien ne pas fixer le complément en présence de tuberculine. Cette particularité ne suffit donc pas à enlever aux réactions leur signification diagnostique.

V. — L'étude des divers cas cliniques de tuberculose permet de considérer l'existence d'anticorps comme un signe de défense humorale, et celle des antigènes comme un témoin de l'imprégnation bacillaire. Ces réactions fournissent ainsi des éléments pour le pronostic.

VI. — La recherche des antigènes et des anticorps ne saurait être pratiquée sur le sérum seul. Il faut comparer à ce point de vue le sérum et l'urine.

VII. — La constatation des antigènes et des anticorps tuberculeux dans l'urine témoigne plutôt de

l'imprégnation bacillaire générale et ne permet pas à elle seule de faire le diagnostic d'une localisation tuberculeuse sur l'arbre urinaire

VIII. — Sous ces réserves, les réactions urinaires apportent cependant un argument important en faveur de l'essence tuberculeuse de certains cas de néphrite chez les tuberculeux, comme aussi du syndrome de l'albuminurie pré-tuberculeuse.

ALEXINE

I. — Au point de vue du diagnostic, on ne peut pas, dans l'état actuel de nos connaissances, faire jouer un rôle important au dosage de l'alexine.

II. — Au point de vue du pronostic, par contre, le pouvoir alexique paraît être un élément utile à rechercher.

III. — Le dosage de l'activité alexique et l'épreuve de la phloridzine donnent des résultats qui coïncident dans la grande majorité des cas.

IV. — Cette concordance apporte une nouvelle confirmation aux expériences des physiologistes sur l'origine hépatique du complément.

V. — Ces faits semblent fournir une explication de l'influence constatée en clinique de l'état fonctionnel du foie sur l'évolution de la tuberculose. Ce serait en

appauvrissant le sang en alexine que la défaillance du foie accélère la marche de la bacillose.

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les constatations que nous avons faites sur les anticorps et antigènes et sur l'alexine sont susceptibles d'applications thérapeutiques qui paraissent intéressantes.

I. — La recherche des antigènes et des anticorps en renseignant le médecin sur l'imprégnation et la défense de l'organisme peuvent le guider dans le choix des différents agents spécifiques auxquels on a eu recours jusqu'ici pour combattre l'infection tuberculeuse.

II. — Le dosage de l'activité alexique du sérum nous semble à cet égard devoir prendre un intérêt de premier ordre, en ce sens que le réveil de l'activité fonctionnelle du foie, lorsqu'elle est défaillante, apparaît comme devant être un adjuvant puissant des médications employées.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
J. TEISSIER

Vu :

LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 2 mai 1914.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. JOUBIN

APPENDICE

Nous publions ici une série d'observations cliniques qui n'ont pas été intercalées dans le texte, de peur de l'allonger indéfiniment.

Plusieurs d'entre elles, du reste, n'ont pas une valeur démonstrative évidente. Quelques-unes, en effet, ont été recueillies avant la mise au point de nos procédés techniques ; aussi leurs résultats sont-ils sujets à critiques. Il en est d'autres pour lesquelles manquent certaines réactions, et leur intérêt se trouve ainsi diminué.

Néanmoins, nous tenons à donner aussi ces observations, afin que l'on se rende mieux compte des difficultés auxquelles se heurte parfois l'étude des réactions humores des tuberculeux.

OBSERVATION XLII

Jean P..., salle Saint-Augustin, n° 19.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire. Ascite et pleurésie bacillaires.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Le liquide d'ascite tuberculise le cobaye et fixe le complément en présence de corps bacillaires de Hoechst. Le liquide pleural donne une fixation avec les corps de Hoechst et la tuberculine.

OBSERVATION XLIII

Paul P..., salle Saint-Augustin n° 25.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire cavitaire bilatérale.

Mal de Pott. Diarrhée bacillaire.

Albuminurie. Gros œdème.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Figure d'Arneth 50, — 28, — 18, — 4, — 0.

Le sérum ne fixe pas le complément en présence de pulpe bacillaire de tuberculine aqueuse, ni de bactériolysine.

OBSERVATION XLIV

Joanny G..., 38 ans, ancien malade d'Hauteville (observation XXXIII de la thèse de Ch. Murard (1)).

Cliniquement : tuberculose fibro-caséeuse à tendance ulcéreuse du lobe supérieur droit. Pneumothorax artificiel partiel, compliqué de pleurésie.

Le liquide pleural tuberculise le cobaye et fixe le complément en présence de pulpe bacillaire et de tuberculine.

OBSERVATION XLV

Marie G..., couturière, entrée le 14 novembre 1912, à la salle B. Teissier, n° 8, trente ans, sortie en mars 1914.

Cliniquement : rhumatisme tuberculeux.

Rétrécissement mitral congénital.

Evolution très lente. Déformation des mains, des pieds et des genoux avec poussées subaiguës très douloureuses.

Pas d'ascite urique dans le sang (Gudzent).

Rien aux poumons à l'entrée.

Pas de fièvre. Tension artérielle 12-13.

Urines : pas d'albumine.

Séro-agglutination + 1/5, — 1/10, — 1/5.

¹ Ch. MURARD, *L'évolution et les résultats cliniques du pneumothorax artificiel* (th. Lyon, 1913).

Figure d'Arneth 26, — 30, — 36, — 8, — 0.

Le sérum ne fixe pas le complément en présence de pulpe, de bactériolysine, de sérum de Marmorek, ni de sérum d'Arloing, mais le fixe en présence de tuberculine.

La malade ne retire que très, peu de bénéfice de la cure tuberculinique, alternant avec l'hydro-oxydase.

Elle sort dans un état plutôt aggravé.

OBSERVATION XLVI

Joseph P..., entré en février 1913 à la salle Saint-Augustin, n° 40, trente-neuf ans.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire fibreuse en 1910.

A ce moment, sommets gris à la radioscopie.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Traitement spécifique (bactériolysine).

Il revient en 1913, pour un peu de congestion des bases.

Température, 37 degrés. Pression artérielle, 13.

Pas de bacilles de Koch dans les crachats.

Urines : pas d'albumine.

Séro-agglutination + 1/5, $\pm$ 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth 18, — 40, — 36, — 6, — 0.

Glycosurie phloridzique plutôt exagérée.

Réaction de fixation du complément positive seulement en présence de tuberculine.

Vaccin de Maragliano le 10 février 1913.

Sort amélioré (a engraisé de 8 kilogrammes).

OBSERVATION XLVII

Désiré B..., manoeuvre, entré le 2 juin 1912, à la salle Saint-Augustin, n° 41, sorti le 1^{er} août 1912.

Cliniquement : frottements dans tout le poumon gauche.

Râles dans la fosse sous-épineuse droite.

Quelques bacilles de Koch dans les crachats.

Pas de fièvre. Pression artérielle, 14.

Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : pas d'albumine.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Figure d'Arneth 36, — 40, — 18, — 6, — 0. Indice 194.

Glycosurie phloridzique positive.

Réaction de fixation du complément positive seulement avec la tuberculine.

Le malade revient en décembre 1912.

Etat général satisfaisant. Signes pulmonaires identiques.

OBSERVATION XLVIII

Jules C..., salle Saint-Augustin, n° 16.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire avec ramollissement du sommet droit. Pas de fièvre.

Réaction de fixation du complément positive avec la pulpe et la tuberculine, douteuse avec la bactériolysine et le sérum de Marmorek.

OBSERVATION XLIX

Arthur L..., entré le 21 janvier 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 32, trente-trois ans, sorti le 8 avril 1913.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire avec ramollissement du sommet gauche et caverne au sommet droit.

Quelques bacilles de Koch dans les crachats.

Pas de fièvre. Pression artérielle, 13.

Alcoolisme ancien. Foie et rate un peu gros.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Réaction de fixation du complément positive avec la tuberculine, douteuse avec la pulpe et les sérums.

Le malade sort dans un état stationnaire.

OBSERVATION L

Ernest B..., entré le 22 janvier 1913 à la salle Saint-Augustin, n° 6, quarante et un ans, sorti le 7 avril 1913.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire avec induration du sommet gauche et ramollissement du sommet droit.

Bacilles de Koch dans les crachats.

A la radioscopie, sommets très gris.

Température, 38°5. Pression artérielle, 14.

Alcoolisme modéré. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urine : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination + 1/5, — 1/10, — 1/15.

Réaction de fixation du complément positive en présence de tuberculine, douteuse en présence de bactériolysine et de sérum de Marmorek, négative en présence de pulpe.

Le malade sort dans un état stationnaire.

OBSERVATION LI

Eugène M..., manœuvre, entré le 20 janvier 1913 à la salle Saint-Augustin, n° 43, trente-cinq ans, sorti le 21 mars 1913.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire avec hémoptysies répétées, induration des deux sommets, et frottement pleuraux. Arthrite tibio-tarsienne dans l'enfance et ostéite costale il y a dix ans.

Quelques bacilles de Koch dans les crachats.

Pas de fièvre. Pression artérielle, 14.

Ethylisme modéré. Foie normal.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, — 1/15.

Réaction de fixation du complément douteuse en présence de tuberculine, négative en présence de pulpe et des sérums.

Le malade sort dans un état stationnaire.

OBSERVATION LII

Candide G..., entré en janvier 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 20, quarante-six ans, sorti en mai 1913.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire à évolution lente, ramollissement du sommet droit, induration du sommet gauche. Quelques bacilles de Koch dans les crachats.

La température oscille autour de 38 degrés.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Glycosurie phloridzique positive.

Réaction de fixation du complément positive seulement en présence de tuberculine.

Le malade revient en août 1913. Il a repris de la température, et a eu des hémoptysies abondantes.

Amaigrissement.

Les signes pulmonaires se sont aggravés.

Mort en décembre 1913.

OBSERVATION LIII

Marie P..., sans profession, entrée le 4 décembre 1913 à la salle B. Teissier, cinquante-neuf ans.

Cliniquement : cancer de l'estomac généralisé au foie et au péritoine. Ascite hémorragique. Ictère progressif.

Râles humides dans le poumon droit.

Pas de bacilles de Koch.

Température, 37°4. Pression artérielle faible.

La malade nie tout éthyisme ; le foie est impossible à explorer.

Urines : un peu d'albumine.

Glycosurie alimentaire négative.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Pouvoir alexique + 1/2.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine	+

OBSERVATION LIV

Thérèse C..., repasseuse, entrée le 11 novembre 1913, à la salle B. Teissier, n° 13, trente-huit ans. Morte le 29 novembre 1913.

Cliniquement : tuberculose pulmonaire avec ramollissement du sommet droit.

Ulcération des cordes vocales.

Phénomènes de méningo-encéphalite. Le liquide céphalo-rachidien, riche en cellules endothéliales, polynucléaires et lymphocytes, tuberculise le cobaye.

Bacilles de Koch dans les crachats.

Température, 39°8.

Ethylisme, gros foie.

Urines : albumine.

A l'autopsie : méningite tuberculeuse de la base. Caverne du poumon droit.

Glycosurie phloridzique nulle.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, — 1/5.

Pouvoir alexique — 1/6.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine	+

OBSERVATION LV

Marie B..., confectionneuse, entrée le 5 octobre 1913, à la salle B. Teissier, n° 11, cinquante ans. Morte le 24 décembre 1913.

Cliniquement : diabète, ramollissement tuberculeux du poumon gauche et expiration soufflante au sommet droit.

Pas d'expectoration. Pas de fièvre.

Pas d'éthylisme. Le foie déborde de trois doigts le rebord costal.

Urines : pas d'albumine, sucre, acétone.

Réactions de fixation du complément :

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	---

Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	--

La malade est morte de coma diabétique.
Pas d'autopsie (opposition).

OBSERVATION LVI

Jeanne B..., ménagère, entrée le 19 janvier 1914, à la salle
B. Teissier, n° 12, trente-six ans.

Cliniquement : tuberculose cavitaire des deux poumons.

Tuberculose laryngée.

Température, 38°2.

Le foie déborde de trois doigts les fausses côtes.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Séro-agglutination + 1/5, $\pm$ 1/10, — 1/5.

Pouvoir alexique + 1/5.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	—
Antituberculine.	+

OBSERVATION LVII

Michel M..., voiturier, entré le 21 février 1913 à la salle
Saint-Augustin, n° 27, quarante-sept ans.

Cliniquement : diabète arthritique. Exagération fonctionnelle
du foie.

L'injection de phloridzine a fait diminuer le sucre.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Figure d'Arneth 14, — 42, — 34, — 10, — 0. Indice 240.

Pouvoir alexique + 1/4.

OBSERVATION LVIII

Emile T..., employé, entré le 22 octobre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 27. Mort le 25 décembre 1913.

Cliniquement : pneumonie de la base gauche ; puis tuberculose à évolution rapide. Bacilles de Koch dans les crachats.

Température, 39 à 40 degrés.

Pas d'éthylisme. Le foie est normal.

Urines : pas d'albumine.

Pouvoir alexique — 1/5.

Réactions de fixation du complément :

Avec l'urine :

Anticorps bacillaires	—
Antituberculine	+

OBSERVATION LIX

Ernest D..., boulanger, entré le 5 décembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 44, trente-deux ans.

Cliniquement : tuberculose cavitaire du poumon gauche.

Induration du sommet droit.

Température, 38°5.

Ethylisme ancien. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Réaction de Moriz Weisz positive.

Pouvoir alexique + 1/2.

Le malade meurt le 2 janvier 1914.

OBSERVATION LX

Aimé O..., tuilier, entré le 13 novembre 1913 à la salle Saint-Augustin, n° 21, dix-huit ans.

Cliniquement : foyer d'hépatisation à la base du poumon droit.

Bacilles de Koch dans les crachats.

Pas d'éthylisme. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Figure d'Arneth 34, — 44, — 20, — 2, — 0. Indice 190.

Pouvoir alexique + 1/4.

OBSERVATION LXI

Pierre G..., zingueur, entré le 2 décembre 1913 à la salle Saint-Augustin, n° 41, quarante-deux ans.

Cliniquement : pleurésie ayant provoqué une tendance à la symphyse totale du poumon gauche.

Poumon droit suspect au point de vue de la tuberculose.

Bacilles de Koch dans les crachats.

Température, 39 degrés.

Ethylisme. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique positive.

Réaction de Moriz Weisz très positive.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth 14, — 34, — 38, — 12, — 2. Indice 254.

Pouvoir alexique + 1/2.

Réactions de fixation du complément :

Avec le sérum :

Poisons endobacillaires	—
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine	+

OBSERVATION LXII

Pierre D..., maçon, entré le 13 novembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 40, dix-neuf ans.

Cliniquement : fièvre typhoïde au cinquième jour de son évolution, avec taches rosées, et séro-diagnostic positif à 1/50.

Vaccinothérapie (vaccin de Vincent) à deux reprises.

Guérison.

Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : pas d'albumine.

Pouvoir alexique — 1/5.

Le malade part guéri en décembre 1913, agglutinant à 1/400.

OBSERVATION LXIII

Charles G..., presseur, entré le 11 décembre 1913, à la salle Saint-Augustin, n° 18, quarante et un ans.

Cliniquement : râles humides dans le poumon droit, souffle bronchique à gauche.

Expectoration muco-purulente.

Pas de fièvre. Pression artérielle faible.

Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Glycosurie phloridzique très diminuée.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth 18, — 31, — 27, — 12, — 22. Indice 239.

Pouvoir alexique — 1/5.

OBSERVATION LXIV

Philibert C..., industriel.

Cliniquement : hématuries avec crises douloureuses ; pas de signes certains de tuberculose rénale, que l'on soupçonne cependant.

Rien aux poumons.

Les urines, riches en hématies, ne contiennent que peu de leucocytes et l'examen du culot ne montre pas de bacilles de Koch. Inoculation au cobaye négative.

Séro-agglutination — 1/5, — 1/10, — 1/15.

Figure d'Arneth 18, — 43, — 27, — 12, — 0. Indice 233.

Réactions de fixation du complément :

Avec l'urine :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	—
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine	+

OBSERVATION LXV

Joseph F..., voiturier, entré le 17 janvier 1914, à la salle Saint-Augustin, n° 27, vingt et un ans.

Cliniquement : pleurésie droite avec épanchements séro-fibreux riches en lymphocytes.

Pas de bacilles de Koch.

Température, 37°5. Pression artérielle faible.

Un peu d'éthylisme. Pas de modifications apparentes du volume du foie.

Urines : pas d'albumine.

Séro-agglutination + 1/5, + 1/10, + 1/15.

Agglutination du liquide pleural + 1/30.

Réaction de Moriz Weisz négative.

Réactions de fixation du complément :

Avec le liquide pleural :

Poisons endobacillaires	+
Tuberculine	+
Anticorps bacillaires	+
Antituberculine	+

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	1
Plan	4
PREMIÈRE PARTIE. — Historique.	7
CHAPITRE PREMIER. — LA RÉACTION DE BORDET ET GENGOU.	
— PRINCIPES DE LA MÉTHODE ET CONSIDÉRA-	
TIONS GÉNÉRALES	9
CHAPITRE II. — APPLICATIONS A LA TUBERCULOSE DE LA	
MÉTHODE DE BORDET ET GENGOU	13
Principaux travaux antérieurs à 1908	14
Principaux travaux parus en 1908	16
Principaux travaux parus en 1909	17
Principaux travaux parus en 1910	20
Principaux travaux parus en 1911	21
Principaux travaux parus en 1912	23
Principaux travaux parus en 1913	25
Principaux travaux parus en 1914	27
Résumé	28
DEUXIÈME PARTIE. — Recherches personnelles	31
CHAPITRE PREMIER. — BUT DE NOS RECHERCHES	32
CHAPITRE II. — EXPOSÉ DE NOS PROCÉDÉS TECHNIQUES	37
I. — <i>Remarques préliminaires sur l'emploi des gouttes</i> <i>et de l'eau physiologique.</i>	38

II. — <i>Technique du dosage de l'alexine.</i>	42
A. — Nécessité de distinguer alexine et hémolysine.	42
Choix des globules rouges	44
B. — Le système hémolysable	46
a) Préparation des globules de bœuf	46
b) Préparation du sérum hémolytique	47
c) Préparation du système hémolysable	48
C. — Le sérum du malade	50
D. — Technique du dosage proprement dit	52
III. — <i>Technique de la réaction de fixation du complément.</i>	55
A. — Quelques techniques courantes.	55
a) Technique habituelle	56
1° Titrage de l'activité alexique du sérum du cobaye.	56
2° Titrage du pouvoir absorbant de l'antigène.	57
3° Eprouves définitives.	58
b) Technique de E. Renaux	58
c) Pouvoir absorbant	60
d) Technique de Sivori	62
B. — Modifications personnelles apportées à la technique	66
a) Sérum et urine à examiner	69
b) Alexine	69
c) Antigènes	71
d) Anticorps	73
e) Système hémolysable	76
C. — Exemple complet d'une réaction de fixation du complément	77
 TROISIÈME PARTIE. — Discussion de la valeur clinique des réactions de fixation et du dosage de l'alexine	 83
 CHAPITRE PREMIER. — LES ANTIGÈNES ET LES ANTICORPS TUBERCULEUX.	 85
I. — <i>Sens réel des mots anticorps et antigènes</i>	86
A. — Valeur immunisante des anticorps	87

B. — Anticorps et agglutinines	91
a) Sérums qui agglutinent et n'ont pas d'anticorps.	92
b) Sérums qui ont des anticorps et n'agglutinent pas	94
C. — Valeur pathogène des antigènes	97
II. — <i>Considérations cliniques</i>	98
A. — Remarques préliminaires	98
B. — Valeur diagnostique des réactions de fixation du complément	100
a) La réaction est négative chez les sujets indemnes de tuberculose	100
b) La réaction est positive chez les sujets atteints de tuberculose	104
c) Comparaison entre la réaction de Wassermann et la fixation à la tuberculine	107
C. — Nécessité de faire les réactions simultanément avec le sérum et avec l'urine	110
D. — Types divers de fixation du complément.	113
a) Cas de tuberculose améliorée ou guérie	114
b) Cas de tuberculose en évolution	120
c) Cas de tuberculose grave.	124
E. — Albuminurie des tuberculeux.	129
F. — Diagnostic de la tuberculose rénale	136
G. — Influence de la glycosurie phloridzique sur les caractères de la réaction de fixation dans les urines.	141
H. — Cas cliniques discordants	145
CHAPITRE II. — L'ALEXINE	152
I. — <i>Valeur diagnostique du dosage de l'alexine</i>	153
II. — <i>Valeur pronostique du dosage de l'alexine.</i>	156
A. — Travaux antérieurs à nos recherches	156
a) Influence du foie sur l'évolution de la tuberculose	157
b) Rôle du foie dans la production de l'alexine	159
B. — Recherches personnelles	161
a) Maladies du foie.	162

<i>b)</i> Tuberculose	164
1° Cas de tuberculose ancienne, actuellement guérie	166
2° Cas de tuberculose fatale	171
3° Cas cliniques en apparence contradictoires .	178
 QUATRIÈME PARTIE. — Applications thérapeutiques	 181
CONCLUSIONS.	185
APPENDICE	191

